

UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické technologie



**Vliv rýžového extraktu na lisovatelnost a mechanické
vlastnosti tablet z mikrokrystalické celulosy**

**The effect of rice extract on the compressibility and
mechanical properties of microcrystalline cellulose tablets**

Diplomová práce

Lenka Rumlerová

Hradec Králové 2019

Prohlašuji, že tato diplomová práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, 2019

Lenka Rumlerová

Tímto bych chtěla poděkovat PharmDr. Pavlu Ondrejčkovi, Ph.D., svému školiteli, za odborné rady a pomoc při zpracování této diplomové práce, za ochotu a trpělivost. Dále děkuji své rodině a partnerovi za hmotnou i morální podporu během celého studia.

Obsah

1	Abstrakt.....	10
2	Abstract.....	11
3	Zadání	12
4	Úvod.....	13
5	Teoretická část	14
5.1	Tablety jako léková forma	14
5.2	Mikrokrystalická celulóza	15
5.3	Kluzné látky	18
5.3.1	Stearan hořečnatý.....	19
5.3.2	Koloidní oxid křemičitý.....	21
5.3.3	Stearyl fumarát sodný	22
5.3.4	Rýžový extrakt.....	23
5.4	Lisovací proces.....	25
5.5	Metody hodnocení lisovacího procesu.....	26
5.5.1	Záznam síla-dráha.....	26
5.5.2	Lisovací rovnice.....	27
5.5.3	Stresová relaxace	27
5.5.4	Creep test	28
5.6	Metody hodnocení vlastností tablet	29
5.6.1	Oděr tablet.....	29
5.6.2	Zkouška rozpadavosti tablet	30
5.6.3	Pevnost tablet.....	31
5.6.4	Zkouška disoluce pevných lékových forem.....	31
6	Experimentální část.....	33
6.1	Seznam použitých zkratk.....	33
6.2	Použité suroviny.....	34
6.3	Použitý software.....	35
6.4	Použité přístroje	36
6.5	Použité metody.....	42
7	Výsledky	50

7.1	Tabulky	50
7.2	Grafy	59
8	Diskuse.....	72
8.1	Hodnocení tokových vlastností	72
8.2	Hodnocení průběhu lisovacího procesu	73
8.2.1	Fáze předlisování	73
8.2.2	Fáze plastické deformace	73
8.2.3	Fáze elastické deformace	74
8.2.4	Další hodnocené parametry	74
8.3	Hodnocení vlastností tablet	75
8.3.1	Oděr tablet.....	75
8.3.2	Doba rozpadu tablet	76
8.3.3	Pevnost tablet.....	77
9	Závěry	78
10	Přílohy.....	79
11	Použitá literatura	84

Seznam obrázků

Obr.1 Chemický vzorec celulosy	15
Obr.2 Mikrokrystalická celulosa, zvětšení 200x v elektronovém mikroskopu	17
Obr.3 Chemický vzorec stearanu hořečnatého	19
Obr.4 Stearan hořečnatý, zvětšení 600x v elektronovém mikroskopu	20
Obr.5 Koloidní oxid křemičitý, zvětšení 600x v elektronovém mikroskopu	22
Obr.6 Strukturní vzorec stearylumarátu sodného	23
Obr.7 Ukázka záznamu stanovení stresové relaxace	28
Obr.8 Přístroj pro stanovení oděru tablet	29
Obr.9 Přístroj ke zkoušce rozpadavosti	30
Obr.10 Disoluční přístroje, s košíčkem a míchadlem	32
Obr.11 Schéma trhačího lisu Zwick/Roell T1 FRO 50 s popisem jednotlivých částí	36
Obr.12 Lisovací přípravek	37
Obr.13 Analytická váha	37
Obr.14 Mísící zařízení	38
Obr.15 Tvrdoměr	39
Obr.16 Přístroj na hodnocení rozpadu tablet	39
Obr.17 Fibrilátor	40
Obr.18 Tester sytnosti	41
Obr.19 Připravené směsi k lisování	42
Obr.20 Přesná navážka	43
Obr.21 Lisovací přípravek Adamus HT rozložený	44
Obr.22 Lisovací přípravek Adamus HT – složený	44
Obr.23 Příklad záznamu síla-dráha	46
Obr.24 Ukázka krabicového grafu	49

Seznam tabulek

Tabulka č.1 Porovnání sypností směsí.....	50
Tabulka č.2 Studie stlačitelnosti	51
Tabulka č.3 Závislost síly na dráze, porovnání hodnot E_1 a E_2	52
Tabulka č.4 Závislost síly na dráze, porovnání hodnot E_3 a E_{max}	53
Tabulka č.5 Závislost síly na dráze, porovnání hodnot E_{lis} a PL	54
Tabulka č.6 Oděr tablet při lisovacím tlaku 2,5 kN.....	55
Tabulka č.7 Oděr tablet při lisovacím tlaku 5 kN.....	55
Tabulka č.8 Oděr tablet při lisovacím tlaku 7,5 kN.....	56
Tabulka č.9 Doba rozpadu celulosy bez kluzných látek.....	56
Tabulka č.10 Doba rozpadu tablet s přídavkem stearanu hořečnatého.....	56
Tabulka č.11 Doba rozpadu tablet s přídavkem oxidu křemičitého	57
Tabulka č.12 Doba rozpadu tablet s přídavkem rýžového extraktu	57
Tabulka č.13 Srovnání radiální pevnosti tablet	58

Seznam grafů

Graf č.1 Porovnání sypnosti směsí tabletovin	59
Graf č.2 Studie stlačitelnosti	59
Graf č.3 Srovnání hodnot energie E_1 při lisovací síle 2,5 kN	60
Graf č.4 Srovnání hodnot energie E_2 při lisovací síle 2,5 kN	60
Graf č.5 Srovnání hodnot energie E_3 při lisovací síle 2,5 kN	61
Graf č.6 Srovnání hodnot energie E_{\max} při lisovací síle 2,5 kN	61
Graf č.7 Srovnání hodnot energie E_{lis} při lisovací síle 2,5 kN	62
Graf č.8 Plasticita tablet při lisovací síle 2,5 kN	62
Graf č.9 Srovnání hodnot energie E_1 při lisovací síle 5 kN	63
Graf č.10 Srovnání hodnot energie E_2 při lisovací síle 5 kN	63
Graf č.11 Srovnání hodnot energie E_3 při lisovací síle 5 kN	64
Graf č.12 Srovnání hodnot energie E_{\max} při lisovací síle 5 kN	64
Graf č.13 Srovnání hodnot energie E_{lis} při lisovací síle 5 kN	65
Graf č.14 Plasticita tablet při lisovací síle 5 kN	65
Graf č.15 Srovnání hodnot energie E_1 při lisovací síle 7,5 kN	66
Graf č.16 Srovnání hodnot energie E_2 při lisovací síle 7,5 kN	66
Graf č.17 Srovnání hodnot energie E_3 při lisovací síle 7,5 kN	67
Graf č.18 Srovnání hodnot energie E_{\max} při lisovací síle 7,5 kN	67
Graf č.19 Srovnání hodnot energie E_{lis} při lisovací síle 7,5 kN	68
Graf č.20 Plasticita tablet při lisovací síle 7,5 kN	68
Graf č.21 Oděr tablet při lisovacím tlaku 2,5 kN	69
Graf č.22 Oděr tablet při lisovacím tlaku 5 kN	69
Graf č.23 Oděr tablet při lisovacím tlaku 7,5 kN	70
Graf č.24 Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 2,5kN	70
Graf č.25 Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 5 kN	71
Graf č.26 Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 7,5 kN	71

Seznam příloh

Protokol záznamu síla-dráha.....	80
Certifikát analýzy rýžového extraktu.....	81
Nutriční specifikace rýžového extraktu	82
Produktová specifikace rýžového extraktu	83

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Školitel: PharmDr. Pavel Ondřejček, Ph.D.

Posluchač: Lenka Rumlerová

Název diplomové práce: Vliv rýžového extraktu na lisovatelnost a mechanické vlastnosti tablet z mikrokrytalické celulosy.

Tato práce se zabývá vlivem rýžového extraktu, jako nové kluzné látky, na lisovatelnost mikrokrytalické celulosy, jako modelového plniva. Dále pak hodnocením vlivu rýžového extraktu na vlastnosti tablet. Účinky rýžového extraktu byly porovnány se dvěma standardními kluznými látkami - stearanem hořečnatým a koloidním oxidem křemičitým. Nejdříve byl hodnocen vliv různých koncentrací kluzných látek na tokové vlastnosti směsí. Tablety byly lisovány použitím tří lisovacích sil. K hodnocení lisovatelnosti směsí mikrokrytalické celulosy a kluzných látek byl využit záznam síla-dráha. Poté byly hodnoceny vlastnosti připravených tablet. Byla měřena radiální pevnost, oděr a doba rozpadu tablet.

Z výsledků práce vyplynulo, že rýžový extrakt má z použitých kluzných látek nejnižší vliv na tokové vlastnosti směsí. U všech směsí však došlo ke statisticky významnému zlepšení toku. Při použití 1 % rýžového extraktu byly tokové vlastnosti směsi srovnatelné se směsí obsahující 0,5 % stearanu hořečnatého. Ve většině parametrů záznamu síla-dráha nemá přídavek rýžového extraktu žádný statisticky významný vliv. Oděr tablet s rýžovým extraktem zůstal na stejné úrovni nebo dokonce nižší než u tablet ze samotné mikrokrytalické celulosy. Ostatní kluzné látky oděr tablet zvyšovaly. Rýžový extrakt měl také nejmenší vliv na snížení pevnosti tablet. Naopak ale významně prodlužoval dobu rozpadu tablet. Rýžový extrakt se pravděpodobně stejně jako koloidní oxid křemičitý podílí na tvorbě vazeb v tabletě.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Department of Pharmaceutical Technology

Consultant: PharmDr. Pavel Ondrejček, Ph.D

Student: Lenka Rumlerová

Title of Thesis: The effect of rice extract on the compressibility and mechanical properties of microcrystalline cellulose tablets.

This thesis deals with influence of rice extract, as a new kind of glidant on compressibility of microcrystalline cellulose as a model filler. Furthermore it evaluates the impact of rice extract on tablet properties. Effects of rice extract were compared with two standard glidants - magnesium stearate and colloidal silicon dioxide. As first the influence of different glidants concentrations on flow properties of mixtures were assessed. Tablets were compressed using three different compression forces. A force-displacement record was used to evaluate the compressibility of microcrystalline cellulose and its mixtures with glidants. Subsequently, the properties of tablets were evaluated. The radial strength, abrasion, and tablet disintegration time were measured.

The results revealed that the rice extract has the least effect on mixtures flow properties. However, all mixtures showed a statistically significant improvement in flowability. When using a 1 % rice extract, the flow properties of the mixture were comparable to a mixture containing 0.5 % magnesium stearate. In most force-displacement parameters, the addition of rice extract has no statistically significant effect. Friability of tablets with rice extract remained on the same level or even lower than those made of microcrystalline cellulose alone. Other glidants increased tablet's friability. The rice extract affected the tablet strength the least. On the other hand it significantly prolonged tablet disintegration time. Probably, just like colloidal silicon dioxide, the rice extract is also involved in bond creation in tablets.

3 Zadání

Cílem práce bude popsat vliv rýžového extraktu jako nové kluzné látky na vlastnosti tabletovacích směsí, průběh lisování a vlastnosti připravených tablet.

Jako modelové plnivo bude použita mikrokrytalická celulóza Avicel PH-200. Stearan hořečnatý a koloidní oxid křemičitý budou použity jako standardní kluzné látky.

Tokové vlastnosti budou hodnoceny u směsí plniva s kluznými látkami v několika koncentracích. Tablety budou lisovány při několika lisovacích silách. Lisovatelnost bude popsána parametry záznamu síla-dráha. U připravených tablet bude hodnocen oděr, pevnost a doba rozpadu.

4 Úvod

Tablety jsou charakterizovány jako pevná, jednodávková léková forma, která může obsahovat jednu i více léčivých látek. Vyrábí se přímým lisováním, anebo vlhkou granulací. Mají mnoho výhod, mezi které patří snadné dávkování, možnost je rozdrtit či rozpustit ve vodě, případně komfort a vyšší compliance pacientů při méně častém užívání tablet s prodlouženým uvolňováním. Nejčastěji jsou určeny k podávání perorálně.

Při výrobě tablet nestačí slisovat jen účinné látky, přidávají se i látky pomocné. Mezi ně patří plniva, pojiva, vlhčiva, kluzné látky, rozvolňovadla a mnohé další. Bez nich by šly tablety vytvořit jen velmi obtížně. Při procesu výroby tablet mají nezastupitelnou roli. Kluzné látky jsou pomocné látky, které mohou i ve velmi nízké koncentraci ovlivňovat vlastnosti tablet. Jejich přidáním do tabletoviny dojde ke zvýšení sypnosti dané směsi a sníží se tření mezi lisovacím zařízením a lisovanou směsí. Další výhodou je zabránění lepení tabletoviny na lisovací trny.

Ve své diplomové práci jsem zkoumala vliv různých kluzných látek na lisovatelnost mikrokrytalické celulosy. Hodnotila jsem rýžový extrakt, novou látku přírodního původu, která se ve farmacii začíná používat jako kluzná látka, oproti zavedeným a osvědčeným standardům se známými vlastnostmi. Cílem bylo charakterizovat vlastnosti tablet vylisovaných při třech různých lisovacích tlacích za použití rýžového extraktu o čtyřech různých koncentracích a porovnat je s tabletami obsahující stearan hořečnatý nebo koloidní oxid křemičitý ve stejném procentuálním zastoupení. Vliv kluzných látek na lisovatelnost celulosy byl zkoumán metodou záznamu síla-dráha. Poté byly u vylisovaných tablet vyhodnoceny mechanické vlastnosti lékopisnými zkouškami na oděr, rozpad a pevnost tablet.

5 Teoretická část

5.1 *Tablety jako léková forma*

Tablety jsou jednodávkové, pevné přípravky, které mohou obsahovat jednu nebo více léčivých látek. Některé se polykají celé, jiné se musí rozkousat nebo nechat volně rozpustit v ústech. Jsou určené pro perorální, vaginální nebo rektální podání. Je to nejpoužívanější léková forma, která musí mít dostatečnou mechanickou odolnost, aby byla zachována stejná kvalita přípravku po celou dobu výroby, od lisování až k pacientovi.¹

Vyrábí se v různých tvarech, například ploché, čočkovité nebo válcovité. Jedná se o základní lékovou formu. Tablety mohou být různě velké, mohou mít různou chuť i vůni. Vyrábí se lisováním částic nebo shluků částic vyrobených granulací.² Z hlediska správné výrobní praxe je levnější a jednodušší přímé lisování než vlhká granulace.³ Při výrobě tablet se používá velké množství pomocných látek, které mění finální vlastnosti tablety. Pomocnými látkami při výrobě tablet jsou kluzné látky, mazadla, rozvolňovadla, plniva, pojiva, vlhčiva, aromatické přísady a mnohé další.

Tablety mají dané uvolňování léčivé látky. Neobalené se rozpadají do patnácti minut, obalené do třiceti. Existují také tablety s řízeným uvolňováním, které jsou připravené pomocí vybraných postupů se speciálními pomocnými látkami, aby bylo dosaženo přesného místa účinku léčivé látky, vhodného času uvolnění nebo ideální rychlosti rozpadu tablety. Do této skupiny tablet patří tablety s pulsním uvolňováním léčivé látky, tablety s prodlouženým a se zpožděným uvolňováním.²

Některé tablety mohou být obalené, další mají půlící rýhu pro snadnější rozdělení na menší dávky. Vyrábí se také tablety, které se dělí na třetiny nebo ty, které se nepůlí a nikdy by neměly být rozdrceny. Mezi ně patří například enterosolventní tablety, tablety dispergovatelné v ústech nebo tablety vyráběné pro sublingvální podání. Neměly by být děleny ani měkké želatinové kapsle, protože by to vedlo k nesprávnému dávkování.⁴

V devadesátých letech byly vyvinuty tablety rozpustné v ústech, protože široká skupina pacientů měla problémy s polykáním klasických tablet, ať už to byli senioři

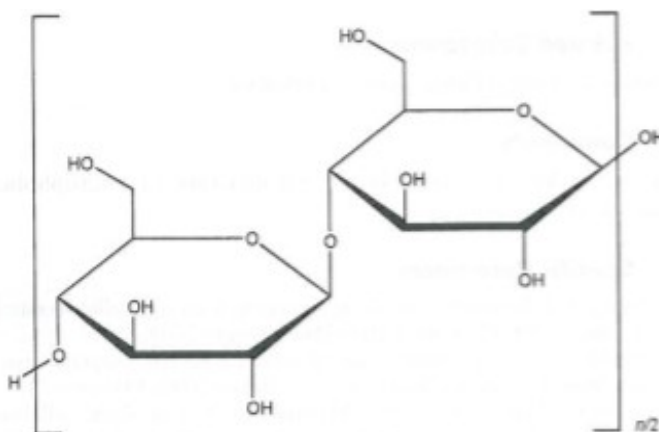
nebo malé děti. Tyto tablety se rozpouští na jazyku do tří minut nebo ještě rychleji ve slinách bez přítomnosti vody. Nezapíjí se ani nekoušou.⁵

Jako kapsle jsou běžně označovány tablety, které mají jim podobný tvar. Boly jsou pak velké tablety, užívané hlavně ve veterinární medicíně pro velká zvířata.

Žvýkácké tablety se vyrábějí tak, aby se v ústech nechaly rozžvýkat. Tím se v ústech vytvoří příjemné chuťové zbytky, které se mohou polknout a nezanechávají hořkou nebo nepříjemnou pachut'. Užívají se nejčastěji u dětí, obzvláště u přípravků obsahující vitaminy nebo pro podání některých vybraných antibiotik či antacid. Jsou vyráběny lisováním a jako pomocné látky se nejčastěji užívají barviva a ochucovadla, která zlepšují vzhled a chuť tablety.⁶

Ve své diplomové práci jsem pracovala s neobalenými tabletami. Ty vznikají prostým lisováním částic. Pomocné látky, které se používají, nejsou přímo určeny pro řízení uvolňování léčivé látky v trávicích tekutinách. Na lomu pozorovaném pod lupou nejsou patrné žádné známky po obalování. Naopak je patrná stejnoměrná struktura.²

5.2 Mikrokrystalická celulóza



Obr.1 Chemický vzorec celulosy

(Zdroj: Borkovcová, Vliv rychlosti lisování na parametry testu stresové relaxace, 2017)⁷

Mikrokrystalická celulóza byla objevena v roce 1955 společností Battista a Smith.⁸ Je to bílý, čistý krystalický prášek, bez chuti a zápachu. Je to čištěná, částečně depolymerizovaná celulóza. Přípravuje se působením minerálních kyselin

na alfa-celulosu, získanou jako buničinu z vláknitého rostlinného materiálu.⁹ Je komerčně dostupná v několika velikostech částic a s různým procentem vlhkosti, které mají odlišné vlastnosti a aplikace. Chemický vzorec tohoto polysacharidu je $(C_6H_{10}O_5)_n$, molekulová hmotnost je asi 36000, pokud za n dosadíme 220.

Nejběžnějším zdrojem mikrokrytalické celulosy je dřevo, ale je možné použít i celulosu z bavlníku. U dřeva nezáleží, zda použijeme měkké dřevo – jehličnany, či tvrdé dřevo – listnaté stromy, i když se liší v chemickém složení a strukturální organizaci. Stupeň polymerace řetězce, tj. počet jednotek glukózy $(C_6H_{10}O_5)_n$ v celulosovém řetězci, exponenciálně klesá v závislosti na podmínkách hydrolýzy, mezi které patří teplota, čas a koncentrace kyseliny.⁸

Ve farmaceutické technologii se mikrokrytalická celulosa používá velmi hojně a na různé účely. Příklad užití této pomocné látky je jako pojivo tablet a tobolek při vlhké granulaci nebo při přímém lisování. Je to jedna z nejdůležitějších tabletovacích složek, protože má vynikající suché vazebné vlastnosti, které umožňují výrobu tablet přímým lisováním.

Přímé lisování je jednoznačně nejekonomičtější způsob výroby velkých šarží tablet, ale jeho účinnost je ovlivněna vlastnostmi použitých surovin.⁸ Je to nejpoužívanější plnivo ze všech celulos. Dále se používá jako mazivo nebo rozvolňovadlo. Obsah mikrokrytalické celulosy v tabletách bývá různý, nejčastěji se pohybuje mezi 20 – 60 %, podle lisovatelnosti konkrétního léčiva.¹⁰

První komerčně nabízenou mikrokrytalickou celulosou byl Avicel.¹¹ V roce 1964 uvedla společnost FMC Corporation do farmaceutického průmyslu Avicel® PH jako přísadu pro tabletování s přímou kompresí.⁸ Tato látka nalézá uplatnění také v potravinářství a v kosmetice. Konzumace většího množství může vyvolat laxativní účinky.

Pokud se zaměřím na fyzikální vlastnosti, pH mikrokrytalické celulosy se pohybuje mezi 5 – 7,5. Taje v rozmezí 260 °C - 270 °C, ztráta sušením je pod 7 %. Inkompatibilní je se silnými oxidačními činidly.¹⁰ Je prakticky nerozpustná v toluenu, v acetonu, v ethanolu, ve vodě, ve zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného (50 g.l⁻¹).⁹

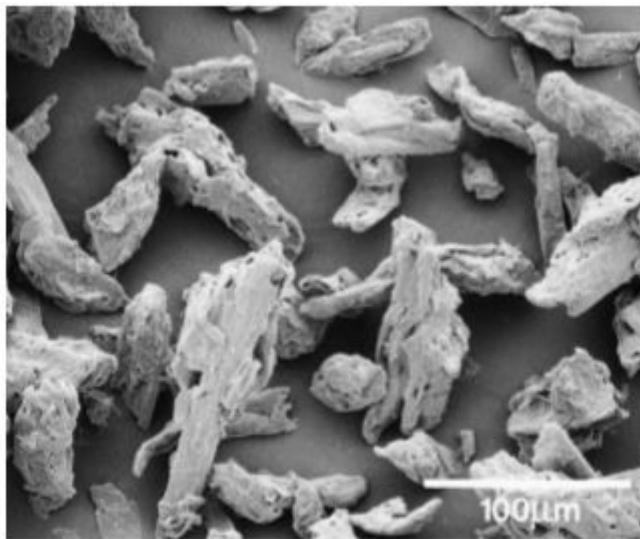
Celulosa má ověřený farmakokinetický profil, a proto je to historicky nejpoužívanější pomocná látka. Je na trhu dostupná buď v práškové

nebo v mikrokrytalické formě. Častěji se používá mikrokrytalická celuloza, protože prášková celuloza s vyšším podílem amorfních částic má špatnou lisovatelnost a horší tokové vlastnosti. Obsah vlhkosti, velikost částic a pórovitost ovlivňuje sypnost a lisovatelnost tabletoviny.¹²

Mikrokrytalická celuloza je dostupná na trhu v několika variantách, podle velikosti částic a obsahu vlhkosti. Liší se také sypnou hustotou. Využívá se především jako pojivo při přímém lisování, ale lze ji využít i při vlhké granulaci. S její pomocí se vytvářejí ty nejpevnější výlisky, protože má největší schopnost zhušťování. V tabletách se vždy ve směsi s celulosou používají kluzné látky.

Lepší lisovatelnost a tokové vlastnosti, oproti samotné mikrokrytalické celuloze, má směs, do které se přidá koloidní oxid křemičitý. Silikovaná mikrokrytalická celuloza, například Prosolv 50, vykazovala také zvýšený specifický povrch v porovnání se standardními mikrokrytalickými celulosami.¹³

Ve své diplomové práci jsem pracovala s mikrokrytalickou celulosou s komerčním názvem Avicel PH 200, která obsahovala 5 % vlhkosti. Střední průměr částic byl 180 μm .¹¹ Sypná hustota této látky je 0,330 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ a setřesná hustota 0,460 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$.



Obr.2 Mikrokrytalická celuloza, zvětšení 200x v elektronovém mikroskopu

(Zdroj: Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Owen, S. C., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006)¹⁰

5.3 Kluzné látky

Při používání kluzných látek ve vědeckých pracích není v odborné literatuře úplně sjednocená terminologie. Kluzná látka se obecně překládá jako lubricant, avšak klouzadlo už je glidant. V případě, že použijeme ve výzkum kluznou látku za účelem mazání, označujeme mazadlo také jako lubricant, ovšem kluzná látka použitá k antiadhezivním účelům se překládá jako antiadherent.

Kluzné látky jsou nezbytné pro výrobu tablet.¹⁴ Mechanismus jejich působení spočívá v tom, že zamezují lepení tabletoviny na lisovací trny. Při přípravě tabletované směsi se adsorbují na povrch zrněného prášku nebo částic látek. Snižují tření mezi částicemi navzájem nebo mezi částicemi a stěnou násypky. Výsledkem je stejnoměrné plnění matrice směsí a zajištění požadované obsahové a hmotnostní stejnoměrnosti.

Kluzné látky zabraňují přilepení lisovaných látek na lisovací trny a odvádějí teplo z lisované tablety do matrice. Také zamezují víčkování tablet, protože snižují tření mezi maticí a vysouvanou tabletou.¹⁵ Přítomnost kluzných látek v tabletovině může změnit chemické a fyzikální vlastnosti tablety.¹⁶

Výběr kluzné látky a její koncentrace v tabletovině je velmi důležité rozhodnutí při vývoji nové směsi. Je žádoucí dosáhnout nízkého tření na stěnách lisu a matrice a zároveň neovlivnit jiné vlastnosti tablety.¹⁷

Z chemického hlediska mohou mít kluzné látky charakter organický i anorganický, mohou být lipofilní i hydrofilní povahy. Podle funkce je můžeme rozdělit na klouzadla, mazadla či antiadhezivní látky. Většina substancí plní více funkcí zároveň.

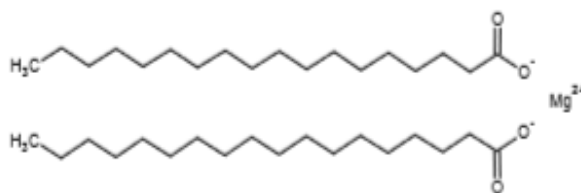
Rozlišujeme vnitřní a vnější lubrikaci. Při vnitřní lubrikaci, která je více častá, se kluzné látky smíchají se všemi léčivými i pomocnými látkami dohromady a jsou tedy již součástí tabletoviny nebo granulátu. Při vnější lubrikaci se kluzné látky nanášejí na povrch lisovacích trnů a matrice, nejsou tedy součástí tabletoviny.

Mechanismus účinku spočívá v tom, že vytváří na povrchu částic tenkou vrstvu, vyplňují nerovnosti a tím se snižuje tření a případné interakce mezi částicemi nebo mezi částicemi a lisovacím přípravkem. Používají se pouze v nízkých koncentracích, jen jednotkách procent (1 – 2 %), při velmi vysoké koncentraci vyplňují meziprostory mezi částicemi a lubrikační efekt se ztrácí. Tokové vlastnosti

tabletovin se při vysokých koncentracích kluzných látek také zhoršují. Mezi obecné nevýhody kluzných látek patří snižování pevnosti tablet, zvýšení oděru, snížení doby rozpadu a snížení disoluce léčivé látky.

Ve své diplomové práci jsem jako modelové kluzné látky použila stearan hořečnatý a koloidní oxid křemičitý. S nimi jsem srovnávala novinku používanou ve farmacii, rýžový extrakt.

5.3.1 Stearan hořečnatý



Obr.3 Chemický vzorec stearanu hořečnatého

(Zdroj: Ondrejcek, P. Vliv nové kluzné látky syloidu na lisování tablet léčivých přípravků, 2014)¹⁵

Je to směs hořečnatých solí tuhých mastných kyselin rostlinného nebo živočišného původu.⁹ Obsahuje 4 - 5 % hořčíku. Chemicky se tato látka značí $C_{36}H_{70}MgO_4$, molekulová hmotnost je 591,34. Teplota tání stearanu hořečnatého se pohybuje v rozmezí 117 – 150 °C, proto při lisování tablet netaje.¹⁵

Využívá se jako kluzná látka, anebo jako vlhčivo tablet a kapslí. Je to jemný bílý prášek s nízkou sypnou hustotou, s charakteristickou chutí. Zapáchá po kyselině stearové. Snadno přiléhá ke kůži a je na dotek mastný. Je to stabilní látka, která by měla být uchovávána v uzavřených lahvích na suchém a chladném místě.

Je nekompatibilní se solemi železa, se silnými kyselinami i alkáliemi. Nesmí být užit jako pomocná látka v přípravcích s vitaminem C, kyselinou acetylsalicylovou¹⁸ a risperidonem.¹⁹ Konzumace velkého množství může vyvolat dráždění sliznice a způsobit laxativní efekt.¹⁰

Je to klasická a velmi často používaná kluzná látka, ostatní kluzné látky se s ním srovnávají. Jeho nevýhodou je hydrofobní charakter. Díky němu dochází k prodloužení doby rozpadu tablet²⁰, snižuje se mechanická odolnost a zároveň se léčivé látky pomaleji uvolňují z tablety.¹⁵

Stearan hořečnatý snižuje pevnost tablet. Tento efekt je přikládán úbytku vnitřních vazeb.²¹ Jako kluzná látka se používá v koncentraci 0,25 - 5 %.

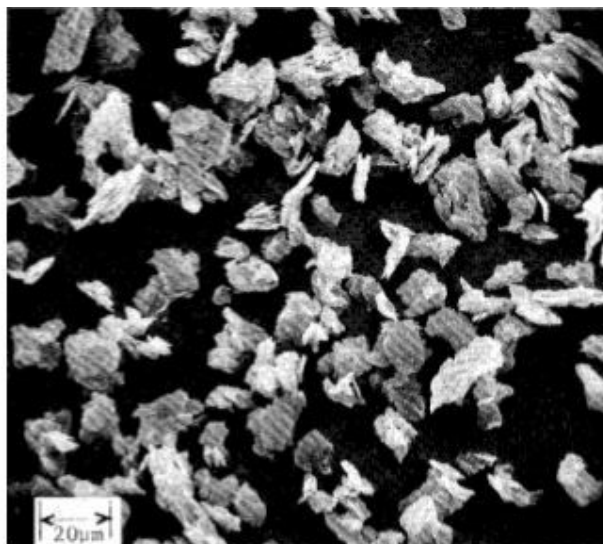
Vyskytuje se v různých krystalických formách (trihydrát, dihydrát, monohydrát, anhydrát a amorfni forma). Taktéž bylo zjištěno, že zpomaluje uvolňování léčivé látky z tablet.²² Tomu se zabráňuje přidáváním tzv. rozvolňovadel do tabletoviny.²³ Někdy je pomalejší uvolňování léčivé látky z tablety žádoucí. Stearan hořečnatý se pak může využít jako hydrofobní nosič léčivých látek.²⁴

Stearan hořečnatý je při výrobě tablet velmi hojně používán. Avšak vzhledem k vysoké proměnlivosti složení mezi výrobci i jednotlivými šaržemi, je jeho použití velmi obtížné. Jedná se o nejednotnost ve velikosti částic, specifickém povrchu, formě krystalické struktury i v procentu obsažené vlhkosti. Tyto rozdíly mohou být způsobeny sušením, způsobem výroby, stupněm hydratace i podmínkami skladování.²⁵ Bylo zjištěno, že šarže stearanu hořečnatého s menší velikostí částic a větší specifickou povrchovou plochou má značně lepší mazivost.²⁶

Množství této kluzné látky přidané do tabletoviny je však často příliš nadbytečné nebo je špatně smísené s ostatními komponenty, což může vést k výrobě tablet s jinými než očekávanými vlastnostmi.²⁷

V praxi je snaha omezit používání této látky a nahradit ji jinou látkou, která by měla nižší negativní vlastnosti na charakteristiku tablet a na stabilitu lisované léčivé látky.¹⁵

V diplomové práci jsem použila stearan hořečnatý od firmy JRS Pharma GmbH & Co.Kg., Německo.



Obr.4 Stearan hořečnatý, zvětšeno 600x v elektronovém mikroskopu

(Zdroj: Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Owen, S. C., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006)¹⁰

5.3.2 Koloidní oxid křemičitý

Tato látka s malou velikostí částic, ale s velkým povrchem, dává směsím žádoucí vlastnosti, které jsou využívány ke zlepšení sypných vlastností suchých prášků, v tabletování a plnění kapslí. Chemický vzorec tohoto lehkého, bílého, lehce namodralého amorfního prášku bez chuti a zápachu je SiO_2 .

Molekulová hmotnost této látky je 60,08, velikost částic přibližně 15 nm. Nanočástice jako kluzné látky mohou vyvolávat různá onemocnění, například plicní a kardiovaskulární.²⁸ pH tohoto oxidu se pohybuje v rozmezí 3,5 – 5,5. Taje při 1600 °C. Sypná hustota je 0,029 - 0,042 g.cm⁻³, setřesná hustota 0,040 - 0,280 g.cm⁻³. Je prakticky nerozpustný ve vodě a minerálních kyselinách, s výjimkou kyseliny fluorovodíkové.

Užívá se jako adsorbent, rozvolňovadlo tablet, emulsi stabilizující látka, látka zvyšující viskozitu. Nalézá široké uplatnění jak ve farmaceutické technologii, tak i v kosmetice. Hojně se přidává do čípků, které obsahují lipofilní látky, kvůli zvýšení viskozity za účelem prevence sedimentace. Viskozitu základu při výrobě čípků zvyšuje v koncentracích 0,5 - 2,0 %. Vyrábí se mnoha způsoby.

Oxid křemičitý je inkompatibilní například s preparáty obsahujícími diethylsilbestrol. Je netoxický a nedráždivý, avšak nesmí být použit do parenterálních přípravků, protože subkutánní injekce mohou způsobit reakce v okolní tkáni.¹⁰ Je to hygroskopická látka a musí být uchovávána v dobře uzavřených kontejnerech.

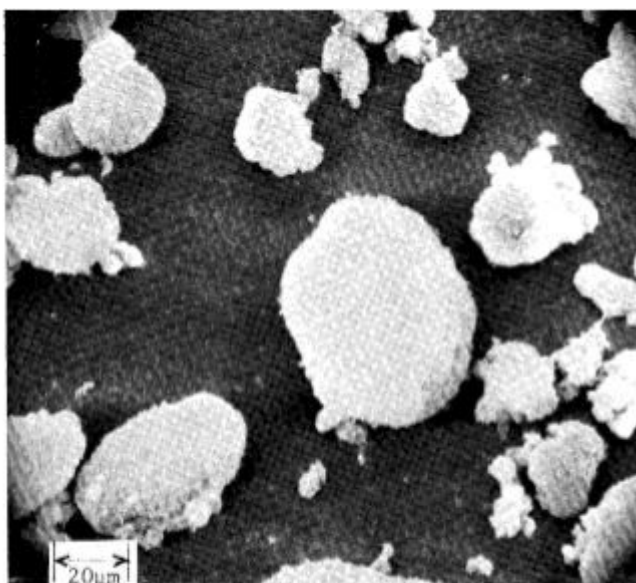
Obecně řečeno, přidáním oxidu křemičitého do směsi se zlepší tokové vlastnosti tabletoviny.²⁹ Vliv koloidního oxidu křemičitého na tekutost a celistvost prášků je závislý na koncentraci. Při výrobě tablet se jako kluzná látka používá v koncentracích 0,1 – 1,0 %. V koncentracích 1,0 - 5,0 % stabilizuje emulze a v koncentracích 2,0 - 10,0 % stabilizuje suspenze.

Může být stanovena optimální koncentrace oxidu křemičitého ve směsi, při jejímž překročení se snižuje průtok tabletoviny a výsledná tableta ztrácí soudržnost.³⁰ Zvyšující se koncentrace koloidního oxidu křemičitého prokázala mírně negativní vliv na pevnost tablet.³¹

Koloidní oxid křemičitý existuje i modifikovaný. Syloid je mikronizovaný, amorfní, syntetický silikagel o vysoké čistotě. Dělí se na několik typů, má vysokou

vnitřní pórovitost, nejčastěji se používá v koncentraci 0,25 - 2,0 % a má méně negativní vliv na pevnost a rozpad tablet. Neusilin je syntetická amorfni forma aluminosilikátu hořečnatého. Existuje opět několik typů. Užívá se v koncentracích 0,5 - 5,0 %. Zlepšuje tokové vlastnosti prášku. Má vysokou schopnost absorpce kapalin a je hygroskopický. Oba se využívají spíše jako adsorbenty, nikoliv kluzné látky.

Ve své diplomové práci jsem použila koloidní oxid křemičitý Aeroperl 300 od firmy Evonik, Resource Efficiency GmbH, Německo.



Obr.5 Koloidní oxid křemičitý, zvětšeno 600x v elektronovém mikroskopu

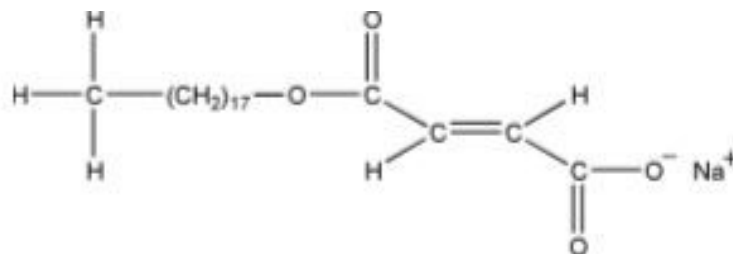
(Zdroj: Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Owen, S. C., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006)¹⁰

5.3.3 Stearyl fumarát sodný

Užívá se jako kluzná látka v tabletách a kapslích v koncentraci 0,5 – 2,0 %.¹⁰ Přidáním této kluzné látky do směsi se zvyšuje statické tření.³² Doba ústního rozpadu tablet obsahujících stearyl fumarát sodný se s nárůstem tvrdosti zvyšuje.³³ Teplota tání této soli se pohybuje v rozmezí 224 – 245 °C.¹⁵

Chemický název je natrium-oktadecyl-(E)-butendioát. Je to sodná sůl monostearyl fumarátu. Sumární vzorec je $C_{22}H_{39}NaO_4$ a molekulová hmotnost 390,5.¹⁰ Vyrábí se reakcí anhydátu kyseliny maleové s kyselinou stearovou.⁴³

V porovnání se stearanem hořečnatým je stearyl fumarát sodný méně hydrofobní. Vlastnosti tablet neovlivňuje tolik negativně. Při porovnání obou kluzných látek se zjistilo, že rychleji absorbují vodu tablety se stearyl fumarátem sodným a tudíž se dříve rozpadají.³⁴ Také rychleji uvolňují léčivou látku.



Obr.6 Strukturní vzorec stearyl fumarátu sodného

(Zdroj: Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Owen, S. C., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2006)¹⁰

5.3.4 Rýžový extrakt

Je to patentovaný hypoalergenní extrakt z rýžových otrub, sprejem sušený, ve vodě rozpustný prášek. Tato biodegradabilní látka je bez chuti a zápachu. Vyrábí se extrakcí rýžových otrub. Lipidy, bílkoviny a sacharidy v něm obsažené váží vodu i oleje. Mohou se vyskytovat sezónní variace v barvě, chuti i aromatu. Je to přirozené a hotové výrobky to nijak neovlivňuje.³⁵

Rýžový extrakt obsahuje 14 - 16 % proteinů, 16 - 25 % tuku, 39 - 50 % sacharidů. Hodnoty pH se pohybují v rozmezí 6,9 – 7,2, vlhkost je pod 7,5 %. Rozpustnost rýžového extraktu je 20 %.³⁶ Podrobný dokument o složení rýžového extraktu je v příloze této práce.

Je to stabilní látka, inkompatibility nejsou známy. Při zahřátí mohou vznikat toxické rozkladné produkty. Jako produkt ze zrn může prach vytvářet se vzduchem výbušnou směs, proto by se mělo dbát na to, aby se nevytvořily nevhodné podmínky s tvorbou prachu.³⁷

Rýžový extrakt se využívá jako emulgátor, náhražka lecitinu a také při výrobě listového těsta či těstovin. Pomáhá hydratovat přísady a vytvářet emulsní roztoky pro snadnější zpracování. Skladuje se po dobu dvou let při teplotě do 32 °C.

Rýžový extrakt je čistě přírodní látka bez obsahu živočišných příměsí.³⁷ Je to potravinová ingredience, při požití nehrozí žádné komplikace. Citlivým jedincům může vadit delší kontakt s kůží a opatrnosti by se mělo dbát, aby nedošlo ke vdechnutí nebo ke kontaktu s očima, ty se pak musí okamžitě vypláchnout 15 minut pod vodou. Vdechnutí může podráždit sliznici.³⁵

Používá se v koncentracích 0,25 – 1,0 %, v průměru je nejčastější používaná koncentrace 0,5 % rýžového extraktu. V koncentracích 0,25 – 2,0 % nemá vliv na chuť koncových produktů. Při běžném používání neovlivní barvu koncového výrobku. Zlepšuje texturu, jednotnost a distribuci vody.³⁸

Při testování této látky nebyla zjištěna mutagenita ani reprodukční toxicita. Chronická toxicita taktéž není známa.³⁷

Jako kluzná látka se často používá jako náhrada stearanu hořečnatého. Mezi další dobré vlastnosti tohoto extraktu patří například snižování síly, která je potřeba na vysunutí tablety z lisu, snížení lepení tabletoviny na lis a zlepšení desintegrace tablet. Pokud se používá při lisování tablet rýžový extrakt, nástroje vydrží mnohem déle než při užívání jiných kluzných látek.³⁸

5.4 Lisovací proces

Lisováním částic nebo jejich shluků v tabletovacím lisu vznikají tablety. Na částice v tomto procesu působí lisovací síla.³⁹ Lisovací proces je děj, při kterém dochází k zhušťování volně sypaných práškových částic působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru.⁴⁰ Lisovatelnost materiálů se vyhodnocuje pomocí hodnot parametrů síla-dráha, pevnosti lisovaných tablet⁴¹ nebo z průběhu lisovacího procesu při využití lisovacích rovnic.⁴²

Lisovatelnost různých materiálů závisí na mnoha faktorech. Mezi ně patří například specifický povrch částic, jejich tvar a velikost, povrchové nerovnosti částic, křehké nebo plastické vlastnosti (chování), pórovitost, typ intermolekulárních vazebných interakcí, teplota tání, obsah vlhkosti, přítomnost kluzných látek, lisovací tlak a rychlost lisování.⁴³

Lisování tablet je složitý proces, který probíhá ve fázi komprese a ve fázi relaxace. Fáze komprese zahrnuje předlisování, elastickou a plastickou deformaci. Ve fázi předlisování se z lisovaného materiálu vytlačuje vzduch z pórů mezi částicemi a částice se dostávají do vzájemného kontaktu. Následuje elastická deformace, při které se do sebe navzájem vtlačují povrchy částic, protože dochází k vytlačování vzduchu z intrapartikulárních pórů. Tato fáze je reversibilní, protože při snížení lisovací síly se částice stále dokážou vrátit do svého původního tvaru i objemu.⁴⁴ Energeticky nejnáročnější je fáze plastické deformace. Tato fáze je nevratná a zodpovídá za výsledné fyzikální vlastnosti lisovaných tablet.

Fáze relaxace popisuje relaxaci tablety po ukončení působení lisovací síly. Dochází k zvětšení objemu, snížení pevnosti tablety a eliminaci vytvořených vazeb.³⁹

5.5 Metody hodnocení lisovacího procesu

Lisovací proces a celý jeho průběh je možné charakterizovat více způsoby. Používá se stresová relaxace, záznam síla-dráha, test elastického zotavení, creep test a rovnice lisování. U všech výše zmíněných metod se hodnotí elastické a plastické vlastnosti směsí a výsledných tablet. Získané parametry mají u jednotlivých metod odlišný význam.³⁹

5.5.1 Záznam síla-dráha

Výpočet energií ze záznamu síla-dráha, jako hodnocení lisovacího procesu, je starší metoda. Tabletovina se při této metodě lisuje v matici pomocí lisovacích trnů, dokud nedosáhne předem definované lisovací síly. Po dosažení této síly se ihned horní lisovací trn odlehčí a lisovací síla klesne na nulovou hodnotu.

Záznam síla-dráha popisuje dvě fáze lisovacího procesu, kompresní a dekompresní. Je to záznam závislosti dráhy horního lisovacího trnu na použité lisovací síle. Začíná v počátku osy x, kde dojde ke kontaktu lisovacího trnu s daným materiálem a dráha lisovacího trnu je nulová. Po startu lisování lisovací tlak stoupá a zároveň se pohybuje také horní lisovací trn. V grafu se to projeví tak, že se zapisuje jeho vzestupná část zápisu až do vrcholu, kdy je dosaženo maximální lisovací síly a současně i horní lisovací trn dosáhne svého maxima. Došlo tedy k maximální deformaci lisovaného materiálu.

Sestupná část grafického zápisu se začne zapisovat tehdy, když se začne působící lisovací síla snižovat. Také se pohybuje horní lisovací trn, protože na něj silou působí lisovaný materiál.⁴³

Tato metoda hodnotí lisovací proces mnoha energetickými parametry, například energií lisování, maximální energií či plasticitou. V diplomové práci jsem této zkoušce podrobila všechny vylisované tablety. V příloze je uveden jeden vzorový protokol tohoto záznamu.

5.5.2 Lisovací rovnice

V minulosti proběhlo několik více či méně úspěšných pokusů o zhodnocení lisovatelnosti různých látek. Bylo navrženo několik různých lisovacích rovnic, které tento proces popisují. U starších rovnic byla snaha celý proces linearizovat.⁴⁵ Modernější lisovací rovnice využívají složitou výpočetní techniku a pracují s nelineárními exponenciálními vztahy. Takto je docíleno přesnějších a lepších výsledků.⁴⁶

Lisovací rovnice vyjadřují závislost sledované veličiny na lisovacím tlaku. Liší se však od sebe pozorovanými veličinami. Například sledují změnu pórovitosti, objemu, výšky nebo hustoty lisovaného materiálu. Jednotlivé lisovací rovnice se liší také matematickým popisem závislosti.⁴⁷

Získané hodnoty specificky charakterizují lisovaný materiál a slouží ke studiu mechanismu lisovacího procesu dané směsi. Tyto parametry mohou popisovat jednotlivé fáze lisovacího procesu.⁴⁰

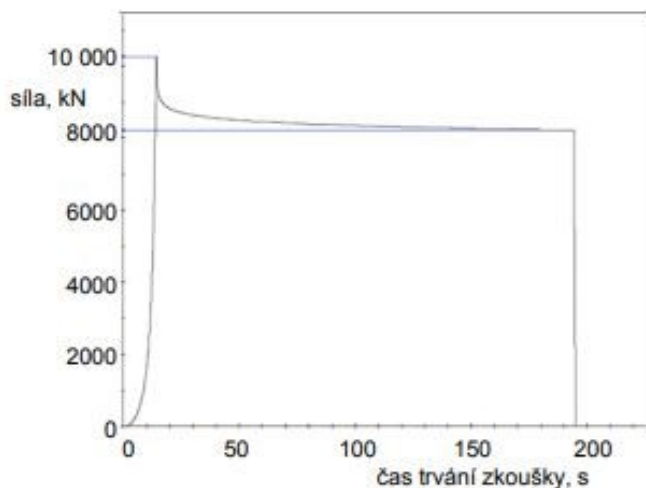
Nové lisovací rovnice se stále vyvíjejí. Vývoj probíhá současně v různých koutech světa a v různých oblastech průmyslu. Průkopníky lisovacích rovnic jsou lidé z keramického a hutního průmyslu, do farmacie se rovnice dostali až později. Mnohokrát se stalo, že více autorů vymyslelo stejnou rovnici. I přesto se jednotlivé rovnice mohou lišit rozdílnou interpretací jednotlivých parametrů danými autory.⁴⁸

5.5.3 Stresová relaxace

Tato metoda se ve velké míře využívá ve farmacii, v potravinářství a v oblasti zpracovávání kovů.⁴⁹ Je to nejvhodnější metoda pro studium viskoelastických vlastností různých farmaceutických látek, buď samotných plniv, a nebo granulí s přídavkem kluzné látky.⁵⁰ Je prokázán i vliv okolních faktorů, které ovlivňují lisovací proces, například vlhkost a velikost částic lisovaného materiálu a nebo typ a množství použité kluzné látky.³⁹

Tento test hodnotí změnu objemu tablety po odlehčení. Při stresové relaxaci se tabletovací směs lisuje do požadovaného tlaku, poté se celý proces zastaví a sleduje se pokles lisovacího tlaku. Výška tablety zůstává konstantní.⁵¹ Každá tableta začíná po dolisování vlivem elastických sil relaxovat. Avšak ta tableta, která

byla vylisována pomocí testu stresové relaxace bude relaxovat méně, protože třením, rozpínáním částic a tvorbou vazeb se spotřebovalo mnoho elastických sil.¹



Obr.7 Ukázka záznamu stanovení stresové relaxace

(Zdroj: Svacinova, P., Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet, 2014)³⁹

5.5.4 Creep test

Tento test tečení byl navržen pro změření změny viskozity porézního materiálu během stlačování.⁵² Nejčastěji se používá k hodnocení asfaltových směsí.⁵³ Materiál, který sledujeme se stlačí na konkrétní vhodný tlak, který se poté udržuje konstantní a pozorujeme změnu výšky lisovaného materiálu za stanovený čas.⁴³ Samozřejmě nachází velké uplatnění i ve farmacii.⁵⁴

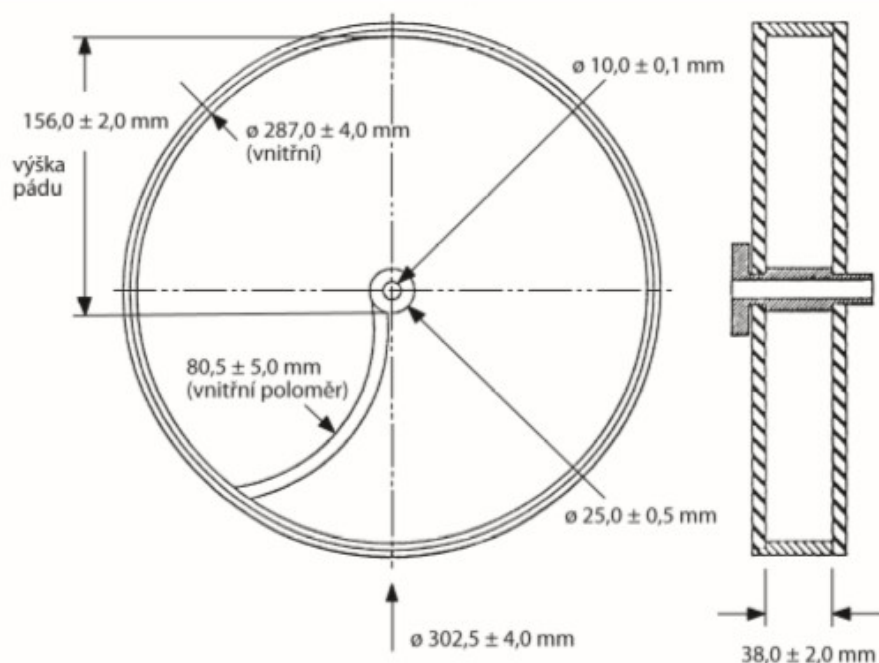
Je to velmi častá metoda pro hodnocení farmaceutických látek. Poprvé byla popsána roku 1972 panem Armstrongem.⁵⁵ Jedná se o test, který hodnotí elastickou relaxaci tablety ihned po vylisování, buď ještě před vysunutím z matrice, anebo okamžitě po vyjmutí tablety z matrice.⁴³ Před vysunutím tablety z matrice získáme výpočtem axiální relaxaci tablety⁵⁶, zatímco po vysunutí z matrice lze vypočítat relaxace radiální.⁵⁷

5.6 Metody hodnocení vlastností tablet

5.6.1 Oděr tablet

Zkouška oděru tablet se provádí u většiny tablet vyrobených lisováním. Často je doplněna o další zkoušky, například zkoušku pevnosti. Používala jsem přístroj Sotax, typ FT2. Tento přístroj se skládá z průhledného plastového bubínku s hladkým vnitřním povrchem, který vyvolává minimum statické elektřiny. Jedna strana bubínku je odnímatelná. Po zapnutí přístroje se tablety převalují po přepážce se zakřivením, která vede ze středu bubínku až k jeho vnější straně. Bubínek se otáčí rychlostí 25 otáček za minutu.

Před samotnou zkouškou se tablety pečlivě očistí, zbaví prachu a co nejpřesněji zváží. Poté se umístí do bubínku a spustí se otáčení. Po sto otáčkách se tablety vyjmou, opět se očistí od prachu a zváží. Vzorek vyhovuje zkoušce, pokud žádná z tablet není zřetelně rozbitá, rozlomená nebo nemá odštípnutou část. Výsledek se vypočítá z úbytku hmotností. Většinou vyhovuje úbytek hmotnosti do 1 %.⁹



Obr.8 Přístroj pro stanovení oděru tablet

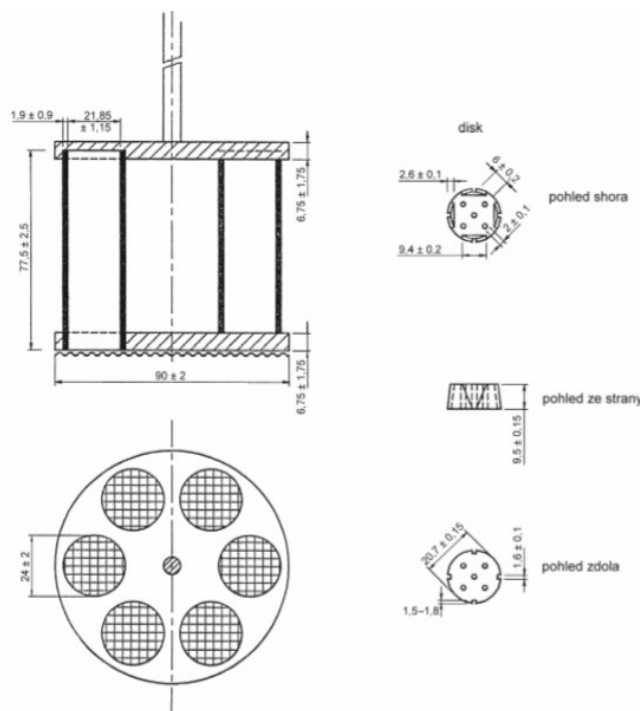
(Zdroj: Český lékopis 2017)⁹

5.6.2 Zkouška rozpadavosti tablet

Tato zkouška slouží ke zjištění, zda se tablety rozpadnou během stanovené doby v předepsaném mediu. Úplný rozpad je stav, kdy na sítku nezůstane žádný pevný zbytek zkoušené tablety.⁹

Ke stanovení doby rozpadu tablet jsem používala přístroj Erweka, typ ZT 301. Skládal se ze závěsného zařízení na košíčky, šesti košíčků, litrové kádinky na médium a termostatu, který udržoval teplotu média nastavenou na $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, která je stanovena lékopisem.

Do každého ze šesti košíčků se vloží tableta a po zapnutí programu se zapisuje čas, za jaký se tableta rozpadne. Košíčky se plynule svisle pohybují v mediu. Košíčky jsou průhledné, na jednom konci otevřené trubice definovaných rozměrů. Horní část závěsného zařízení na košíčky se do média nikdy neponoří. Po dokončení zkoušky se médium vylije, kádinka se umyje a je třeba nalít medium nové a počkat, až se vytemperuje na předepsaných $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Poté se provede zkouška s další šesticí tablet. Vzorek vyhovuje lékopisu, pokud se všechny tablety úplně rozpadnou. Pokud by se jedna nebo více tablet nerozpadla, musela by se zkouška provést znovu s dalšími dvanácti tabletami.



Obr.9 Přístroj ke zkoušce rozpadavosti

(Zdroj: Český lékopis 2017)⁹

5.6.3 Pevnost tablet

Při měření pevnosti se zjišťuje, jak je tableta odolná proti rozdrčení za definovaných podmínek. Měří se minimální síla, která byla potřebná k rozdrčení tablety.

Přístroj, který se používá, se skládá ze dvou spolu rovnoběžných čelistí, které se pohybují proti sobě, jedna ke druhé. Rovné povrchy čelistí jsou kolmé na směr pohybu. Čelisti a jejich plochy jsou podstatně větší než plocha tablety, která se té čelisti dotýkala. Přístroj je kalibrován s přesností na jeden Newton.

Tableta se položí doprostřed mezi čelisti vždy stejně, s ohledem na směr působící síly a poté se stiskne start. Pokud tableta praskne, všechny zbytky se smetou štětečkem z prostoru čelistí i mezi nimi do odpadní nádoby.⁹

5.6.4 Zkouška disoluce pevných lékových forem

Zkoušky disoluce jsou jednou ze stěžejních charakteristik lékových forem.⁵⁸ Disolučními studiemi se stanovuje uvolňování léčivé látky z lékové formy v definovaném čase v předepsaném disolučním mediu. Na základě výsledků se odhaduje biologická dostupnost léčivé látky in vivo a bioekvivalence generických léků.

Zkouška disoluce se používá také k odhadu chování lékové formy v organismu při vývoji nových léčivých přípravků. Disoluční testy jsou podstatné, obzvlášť pokud je rychlost rozpouštění léčivé látky zásadní pro její absorpci.⁵⁹

Zařízení používané v této zkoušce se skládá z nádoby, která je vyrobena ze skla nebo z neprůhledného inertního materiálu. Lze ji zakrýt víkem. Dále je součástí motor, hnací hřídel a míchadlo nebo míchací košíček. Používají se přístroje s vratným válcem nebo průtokovou celou.

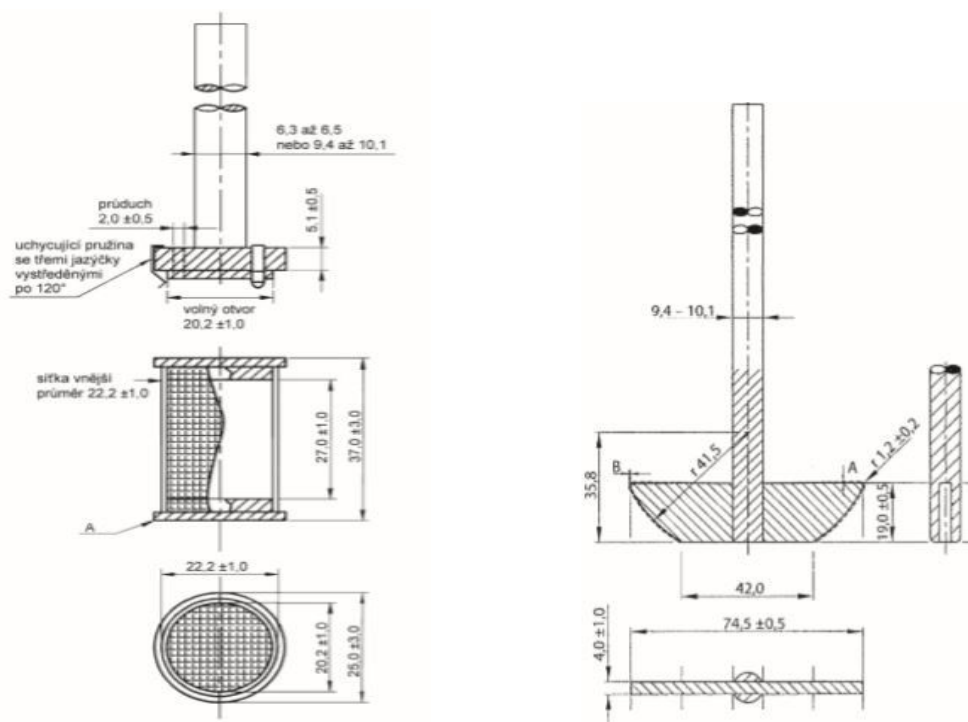
Zařízení s košíčkem nebo míchadlem se ve farmaceutickém průmyslu běžně používá během vývoje lékových formulací k jejich optimalizaci a také pro kontrolu kvality vyrobených šarží. To proto, že přístroje mají jednoduchý design zařízení.⁶⁰

Nádoba je částečně ponořena ve vodní lázni, která se vytemperuje na $37 \pm 0,5$ °C. Nádoba má objem jeden litr a je válcovitého tvaru. Dovnitř se lije vhodné disoluční medium. Košíček a hřídel jsou vyrobeny z nerezové oceli.

Tableta se vkládá buď do suchého košíčku, pokud se během zkoušky používá přístroj s košíčkem, nebo na dno nádoby před spuštěním míchadla. Na přichycení tablety u dna se používají speciální pomůcky.

Přístroj se nastaví na předepsaný počet otáček a spustí. V předem definovaných časech nebo časových intervalech se odebírají vzorky disolučního media. Odebírají se 1 centimetr od okraje disoluční nádoby a zároveň uprostřed mezi hladinou media a horní hranou košíčku nebo nádoby.⁹

Při stanovení rychlosti rozpouštění je nutné specifikovat disoluční medium, jeho objem a teplotu, průtok disoluční kapaliny, rychlost otáčení míchadla, jaký typ přístroje byl použit, jaká byla použita analytická metoda a kolik vzorků v jakých časech jsme odebrali.⁹



Obr.10 Disoluční přístroje, s košíčkem a míchadlem

(Zdroj: Český lékopis 2017)⁹

6 Experimentální část

6.1 Seznam použitých zkratek

dprůměr tablety [mm]

DSdrtící síla [N]

E₁.....energie spotřebovaná ve fázi předlisování - energie spotřebovaná na tření
mezi částicemi navzájem a mezi částicemi a stěnami matrice [J]

E₂.....energie spotřebovaná ve fázi plastické deformace - energie akumulovaná
v tabletě = plastická energie [J]

E₃.....energie spotřebovaná ve fázi elastické deformace - energie uvolněná
z tablety po relaxaci tablety = elastická energie [J]

E_{lis}celková energie spotřebovaná ve fázi komprese, energie spotřebovaná na
tvorbu tablety [J]

E_{max}celková energie spotřebovaná během lisovacího procesu [J]

Fsíla [N]

F_{max}.....maximální síla [N]

hvýška tablety [mm]

KLkluzná látka

LS.....lisovací síla [kN]

mcc.....mikrokrystalická celulóza

Nrčíslo

PL.....plasticita [%]

RP.....radiální pevnost [MPa]

s.....směrodatná odchylka

StMg.....stearan hořčnatý

vvariační koeficient

6.2 Použité suroviny

- **Mikrokrystalická celulóza Avicel PH-200**

Šarže: 010115

Výrobce: FMC Biopolymer, Belgie

- **Stearan hořečnatý**

Šarže: C334749

Výrobce: JRS Pharma, Německo

- **Koloidní oxid křemičitý Aeroperl 300**

Šarže: 155061219

Výrobce: Evonik, Resource Efficiency GmbH, Německo

- **Rýžový extrakt Reisextract**

Šarže: 187-16

Výrobce: Biogrand, GmbH, Německo

Certifikát analýzy poskytnutý výrobcem je uveden v příloze práce.

6.3 Použitý software

- **TestXpert v 9.01**

Výrobce: Zwick GmbH & Co, Ulm, Německo

Popis: Je to řídicí program trhacího lisu Zwick/Roell T1-FRO 50, který zároveň poskytuje základní data, která popisují průběh lisování.

- **QC Expert v 3.3**

Výrobce: TriloByte Statistical Software, Česká republika

Popis: Interaktivní statistický program, který slouží k analýze získaných dat.

6.4 Použité přístroje

- **Trhací lis Zwick/Roell T1-FRO 50**

Technické parametry:

Maximální zkušební síla: 50 kN

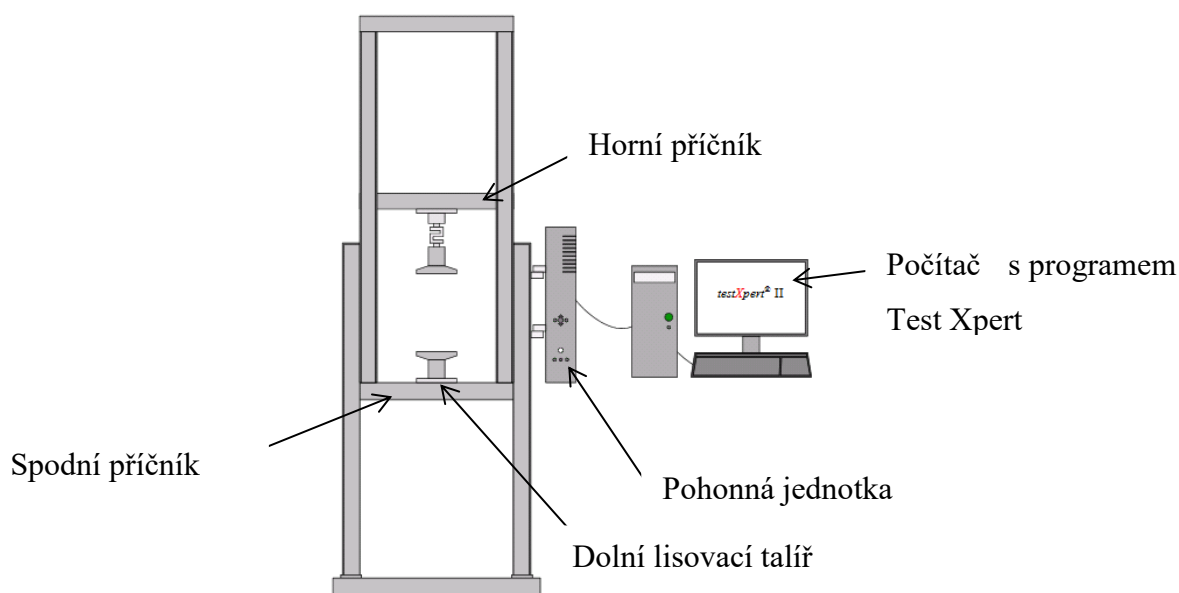
Rychlost příčnicku: 0,001 – 500 mm.min⁻¹

Výrobce: Zwick GmbH & Co. KG, Německo

Popis: Tento stroj se skládá ze dvou čelistí na tah, tlak a ohyb, dvou extenzometrů a dvou měřidel, které jsou nutné k jeho ovládání. Lis byl připojen k počítači, ve kterém byl nainstalovaný program TestXpert, který sloužil k jeho ovládání.

Pomocí tohoto stroje lze provádět zkoušky mechanických vlastností různých materiálů mnoha způsoby namáhání, jako je tlak, tah, ohyb a smyk.

Využití: Stroj Zwick/Roell T1-FRO 50 jsem využila k lisování tablet. Zároveň program TestXpert zaznamenával průběh lisování.



Obr.11 Schéma trhacího lisu Zwick/Roell T1 FRO 50 s popisem jednotlivých částí

(Zdroj: Řehula, M., Pracovní postupy pro hodnocení tuhých lékových forem, 2014)⁶¹

- **Lisovací přípravek**

Popis: Skládá se z matrice a dvou lisovacích trnů – horního a spodního

Výrobce: Adamus HT, Machine factory group, Polsko

Využití: Přípravek jsem použila k lisování tablet. Používala jsem v průběhu celého lisování jednu stejnou matrici o velikosti 13 mm.



Obr.12 Lisovací přípravek

- **Analytická váha**

Označení: KERN ABJ 120-4M

Výrobce: KERN & SOHN GmbH, Německo

Váživost: min. 10 mg, max. 120 g

Přesnost: 0,1 mg

Využití: Váhu jsem použila na navažování vzorků směsi k pozdějšímu lisování tablet.



Obr.13 Analytická váha

- **Mísící zařízení Turbula**

Typ: T2F

Výrobce: Artisan Technology Group, USA

Popis: Tento přístroj se používá pro homogenizování práškových látek s různými specifickými hmotnostmi a velikostí částic. Směs se mísí v uzavřeném obalu. Lze mísit různě vlhké komponenty nebo suché a mokré látky. Celý proces je bezprašný a hygienický, proto se mísící přístroj snadno čistí.

Míchací nádoba je nastavena na trojrozměrný pohyb, který vystavuje produkt stále se měnícímu, rytmicky pulzujícímu pohybu. Do košíku lze vložit libovolnou velikost a tvar nádoby, až po kontejnery o objemu dva litry. Vložená nádoba se upevňuje pryžovými kroužky. Rychlost míchání lze měnit nastavením polohy hnacích řemenů na pětistupňové dráze.

Využití: Tyto mísící přístroje se používají ve všech průmyslových odvětvích, ve výzkumu i vývoji. Já jsem ho využila k homogenizaci látek v připravené směsi.



Obr.14 Mísící zařízení

- **Tvrdoměr**

Značení: Tablet Tester 8M

Výrobce: Dr. Schleuniger® Pharmatron, Švýcarsko

Popis: Tester tvrdosti tablet je přístroj pro měření tvrdosti, hmotnosti, průměru a tloušťky všech rozměrů tablet. Vyznačuje se bezporuchovou obsluhou a přesnou mechanikou. Do přístroje se tablety umísťují ručně a po jedné.

Využití: Tvrdoměr slouží k měření pevnosti tablet.



Obr.15 Tvrdoměr

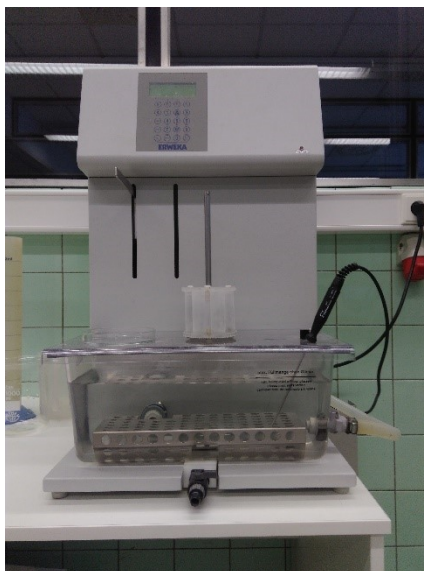
- **Přístroj na hodnocení rozpadu tablet**

Typ: ZT 301

Výrobce: ERWEKA GmbH, Německo

Popis: Přístroj se skládá z hlavního těla, na kterém je displej s tlačítky na ovládání a dále z vodní lázně, kádinky, košíčku a teploměru.

Využití: Zařízení sloužilo ke stanovení doby rozpadu tablet.



Obr.16 Přístroj na hodnocení rozpadu tablet

- **Fibrilátor**

Značení: FT2

Výrobce: SOTAX AG, Švýcarsko

Popis: Přístroj se skládá z těla, na kterém je displej a jeden otočný knoflík. Hlavní část tvoří otočný bubínek, do kterého se vkládají tablety. Jedna strana bubínku je odnímatelná pro pohodlné čištění. Uvnitř bubínku je přepážka, která vede od středu. Pod ním byla umístěna plastová miska, kam vypadávaly tablety po ukončení zkoušky.

Využití: Fibrilátor sloužil ke stanovení oděru tablet.



Obr.17 Fibrilátor

- **Tester sypnosti**

Typ: GTB

Výrobce: ERWEKA, GmbH, Německo

Popis: Zařízení na stanovení sypnosti tvoří hlavní tělo s displejem a tlačítky na ovládání, násypka a spodní talíř, na který se umísťuje miska, do které se sype obsah násypky po zahájení testu.

Využití: Na tomto přístroji jsem hodnotila sypnost připravených směsí.



Obr.18 Tester sypnosti

6.5 Použité metody

- **Příprava směsi**

Do čisté plastové lahvičky jsem si navážila požadované množství zkoumaných látek. Vždy se jednalo o mikrokrytalickou celulosu, ke které jsem v různém poměru přidávala kluzné látky. Výsledné koncentrace byly: 0,10 %, 0,25 %, 0,50 % a 1,0 %. Lahvičku jsem poté uzavřela víčkem a následovala homogenizace navážených látek. Výsledná hmotnost směsi činila vždy 50 gramů.



Obr.19 Připravené směsi k lisování

- **Mísění**

Uzavřenou lahvičku se směsí jsem umístila do koše mísícího zařízení. Nádobku jsem umístila doprostřed a utáhla lana, aby byla lahvička pevně zajištěna. Gumičkami jsem také zajistila, aby lahvička nevypadla vrchem. Homogenizace probíhala 5 minut rychlostí 72 otáček za minutu. Po dokončení míchání jsem pomocí speciálního klíče uvolnila gumičky a vyndala lahvičku.

- **Měření sypnosti**

Před samotným začátkem lisování tablet bylo třeba proměřit sypnost dané směsi. Zaznamenávala jsem, kolik gramů směsi se vysype ze 100ml násypky s otvorem o průměru 10 mm za 5 vteřin. Každou směs jsem měřila celkem třináctkrát. Vždy třikrát proběhlo promytí přístroje a až čtvrté měření se považovalo

za první platné. Výsledky jsem zaznamenala do tabulky a následně z průměrů všech koncentrací vytvořila graf.

- **Navažování**

Na analytické váhy jsem si položila přeloženou lékárenskou kartu. Přehnutí a opětovné narovnání karty bylo vhodné pro lepší manipulaci se vzorkem a přesunem navážené suroviny do lisovacího přípravku. Lékárenskou kartu jsem na váze vytárovala. V plastové lahvičce jsem měla připravenou směs, ze které jsem lžičkou odebrala 0,500 g s přesností 0,0005 g.



Obr.20 Přesná navážka

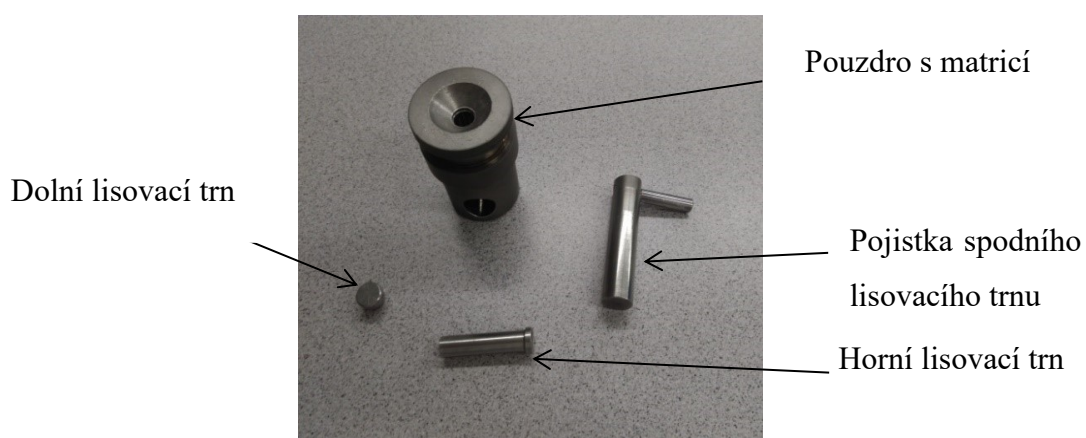
Kartu s takto naváženým vzorkem jsem přenesla na stůl k lisovacímu zařízení. Vážila jsem celkem 22 vzorků od každé látky pro jednotlivou lisovací sílu. Lisovala jsem tablety při třech lisovacích silách (2,5 kN; 5 kN; 7,5 kN), celkem bylo tedy potřeba 66 vzorků z každé směsi dané koncentrace.

- **Příprava lisovacího přípravku**

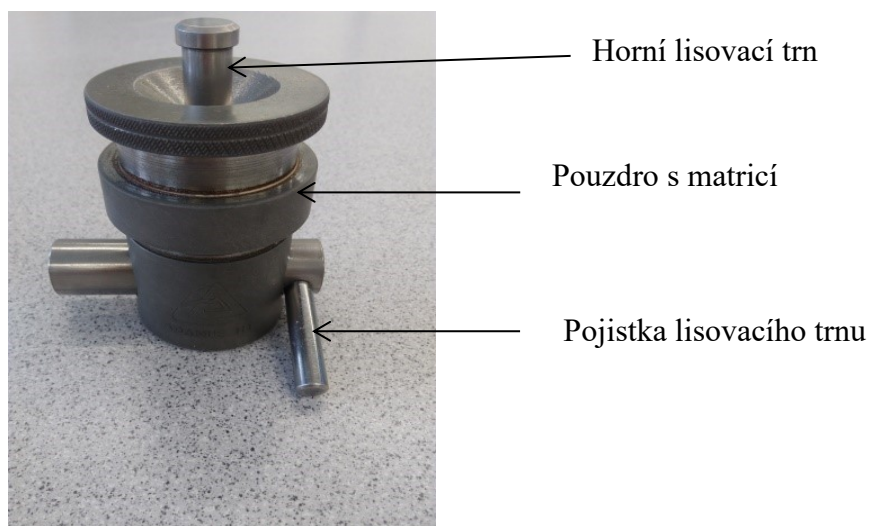
Navážený vzorek jsem z lékárenské karty pomocí štětečku kvantitativně převedla do lisovacího přípravku. Používala jsem lisovací přípravek Adamus HT, který se skládá z horního a spodního lisovacího trnu, matrice a pojistky, kterou se zajišťoval spodní lisovací trn.

Před samotným lisováním bylo třeba si připravit lisovací přípravek tak, aby se z něj vzorek nevysypal. Do matrice se zasunul spodní lisovací trn a následně se zajistil pojistkou.

U každého vzorku bylo nutné připravit lisovací přípravek vždy stejně, to znamená, aby kolík byl například vždy po pravé ruce. Poté se z lékárenské karty kvantitativně nasypal vzorek do matrice a bez větší síly se vložil horní lisovací trn, který samovolně klesl k naváženému vzorku směsí. Takto byl lisovací přípravek připraven k lisování.



Obr.21 Lisovací přípravek Adamus HT rozložený



Obr.22 Lisovací přípravek Adamus HT – složený

- **Příprava tablet pro hodnocení záznamu síla-dráha**

Tablety pro hodnocení záznamu síla-dráha byly lisovány z tabletovin v lisovacím přípravku Adamus HT, v zařízení pro testování pevnosti materiálu v tlaku a tahu Zwick/Roell T1-FRO. Matrice lisovacího zařízení měla průměr 13 mm, navážky tabletovin měly hmotnost 500 mg s přesností $\pm 0,5$ mg. Tablety byly lisovány při tomto nastavení:

Metoda měření	Diferenční dráha
Okamžik vynulování dráhy	Na předzatížení
Zatížení – zkušební cyklus	Standardní síla 5, 10 nebo 15 kN
Odlehčení zkušební cyklus	Standardní síla 2 N
Rychlost cyklů	Dráha příčnicku $0,5 \text{ mm.s}^{-1}$
Předzatížení	2 N
Rychlost předzatížení	$0,5 \text{ mm.s}^{-1}$
Prodleva na předzatížení	Bez prodlevy
Čas na dosažení předzatížení	60 s
Vynulovat sílu na předzatížení	Ano
Tvar vzorku pro výpočet průřezu	Není požadován
Zkušební délka vzorku	100 mm
Vzdálenost čelistí	13 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm.min^{-1}

V každé skupině bylo lisováno a hodnoceno 22 tablet. Měřením bylo zjištěno a dále vyhodnocováno několik parametrů, vše je uvedeno v tabulkách č. 3 - 5. Porovnávala jsem energii předlisování, elastickou i plastickou energii. Dále byla vypočtena celková energie spotřebovaná během lisovacího procesu dle vzorce:

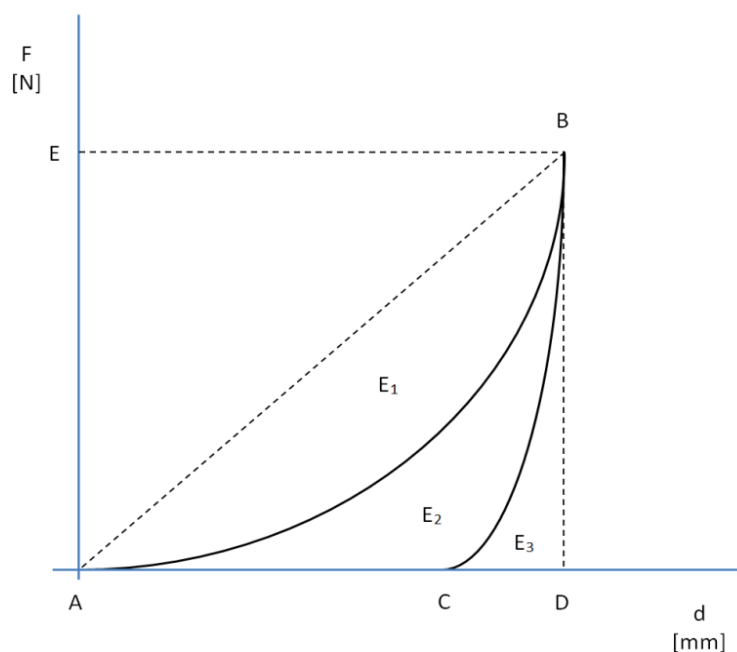
$$E_{max} = E_1 + E_2 + E_3$$

Zabývala jsem se také celkovou energií spotřebovanou na tvorbu tablety, která se vypočítá podle vztahu:

$$E_{lis} = E_2 + E_3$$

V neposlední řadě jsem hodnotila plasticitu tablet. Ta se vypočítá takto:

$$Pl = \frac{E_2}{E_2 + E_3}$$



Obr.23 Příklad záznamu síla-dráha

(Zdroj: Řehula, M., Pracovní postupy pro hodnocení tuhých lékových forem, 2014)⁶¹

Vzestupná část grafu AB popisuje kompresi tabletové směsi, linka BC naopak značí relaxaci tablety. Plochy E₁, E₂ a E₃ se získají spojením bodu B s body A a D pomocí přímek. Vyjadřují se v Joulech.

• Lisování

Lisovací přípravek se vzorkem jsem vložila mezi čelisti lisu tak, aby byl uprostřed dolní čelisti. Na počítači, který byl k lisu připojený, jsem si nastavila potřebnou lisovací sílu a zahájila lisování. Horní čelist lisu se pohybovala směrem k té spodní a po dosažení potřebné lisovací síly se proces sám ukončil a horní čelist se vrátila na původní místo.

V počítači se následně vytvořil graf a do tabulky se vložily potřebné údaje, které jsem dále vyhodnocovala. Lisovací přípravek jsem poté přenesla na stůl, vyjmula

jsem pojistku i spodní trn a po mírném zatlačení vypadla tableta, kterou jsem si uložila do popsaných zkumavek pro pozdější využití. Plastové zkumavky jsem měla pečlivě značené, aby nedošlo k záměně.

Vylisovala jsem vždy od každé koncentrace dané směsi 22 tablet. Po uplynutí 24 hodin od lisování směsi bylo možné zahájit zkoušky tablet. Šest tablet se použilo na hodnocení pevnosti, šest na určení doby rozpadu a u zbylých deseti se hodnotil oděr.

Stejným způsobem se připravovaly tablety pro „compressibility study“ (tabulka č. 2, graf č. 2), jen se měnila lisovací síla v rozmezí 1 až 10 kN. Pro vlastní práci byly poté vybrány lisovací síly 2,5 – 7,5 kN, protože u nich byla radiální pevnost v optimálním rozmezí 0,56 – 1,12 MPa.

- **Oděr tablet**

K měření oděru tablet bylo použito zařízení odpovídající lékopisným požadavkům. Pro měření lisovaných tablet jsem použila 10 tablet zbavených prachu.

Nejprve jsem ze zkumavky vyjmula tablety a pomocí analytických vah jsem zjistila jejich hmotnost. Tu jsem si zaznamenala a poté jsem zapnula fibrilátor a pomocí ovládacího knoflíku jsem tuto hmotnost v přístroji nastavila jako výchozí. Tablety jsem vložila do fibrilátoru, když se na displeji objevil pokyn. Zapnula jsem přístroj a po zahájení procesu se bubínek otáčel 4 minuty rychlostí 25 otáček za minutu.

Když byla zkouška hotová, tablety vypadly do misky pod bubínkem a já je znovu zvážila. Hmotnost tablet po zkoušce oděru byla vždy nižší. Zadala jsem ji do fibrilátoru a z rozdílů hmotností se vypočetl oděr v procentech. Pokud se všechny tablety rozpadly na prach, již jsem tablety nevážila a zapsala jsem oděr jako 100 %.

- **Stanovení doby rozpadu**

Do kádinky jsem nalila 750 ml destilované vody a počkala, než se vytemperuje na teplotu $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, která je stanovená lékopisem. Nad kádinku jsem pověsila košíček, do kterého jsem těsně před zahájením zkoušky vložila šest tablet. Košíček se spustil do kádinky, v níž se svisle pohyboval. Zapsala jsem si časy, kdy se tablety

postupně celé rozpadly. Po rozpadnutí poslední tablety jsem ukončila zkoušku a košíček se vysunul z kádinky do základní polohy.

Před dalším měřením jsem v kádince vyměnila destilovanou vodu a čekala, než se vytemperuje na lékopisem stanovenou teplotu, až poté jsem mohla spustit další měření. Pokaždé se mi rozpadly všechny tablety, takže nebylo nutné zkoušku opakovat.

- **Zkouška pevnosti tablet**

Pevnost jsem hodnotila u šesti vylišovaných tablet z každé směsi při každém lisovacím tlaku. Měření probíhalo tak, že jsem si vždy jednu tabletu položila mezi drtící čelisti. Použila jsem standardní metodu měření s rychlostí pohybu čelistí 1 mm.s^{-1} . Tabletou jsem nejdříve očistila štětcem a pak jsem ji vložila mezi čelisti tvrdoměru. Nejdříve jsem ji vložila na šířku, kvůli kalibraci přístroje. Samotné měření bylo zahájeno postavením tablety na užší hranu.

Tvrdoměr změřil výšku tablety, po opětovném položení tablety na delší stranu byl měřen průměr a na závěr přístroj vyhodnotil, jakou silou se musí na tabletu působit, aby došlo k jejímu poškození. Narušenou tabletu jsem štětcem smetla do odpadní nádoby za tvrdoměrem, očistila čelisti a pokračovala v měření další tablety. Ze všech naměřených hodnot jsem vypočítala radiální pevnost, podle vztahu:

$$RP = \frac{2 \cdot DS}{\pi dh}$$

Optimální radiální pevnost je v rozmezí od 0,56 do 1,12 MPa.

- **Statistické vyhodnocení dat**

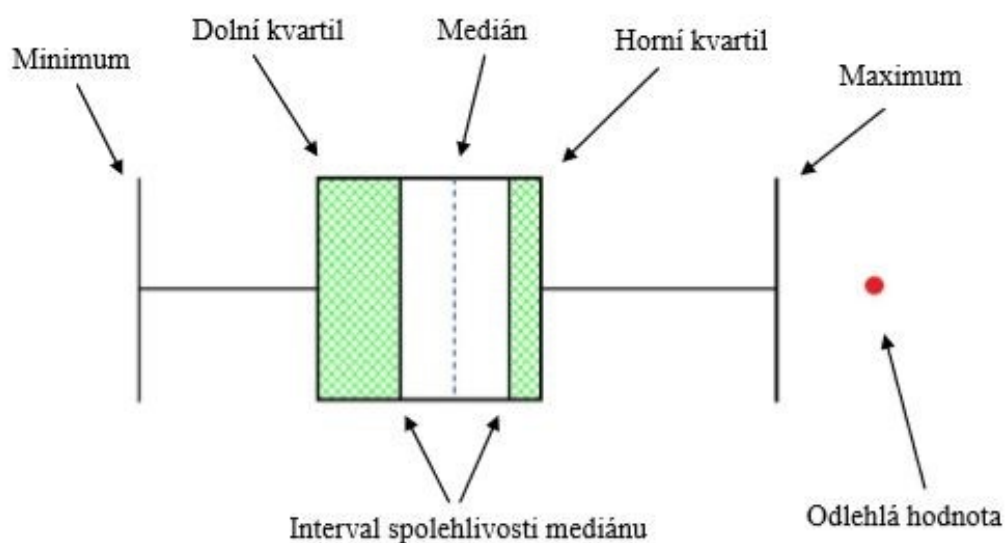
Základní parametry lisování byly při lisování na trhacím lisu Zwick/Roell T1 FRO 50 zaznamenávány prostřednictvím řídicího programu TestXpert verze 9.01. Tyto hodnoty jsem dále zpracovala v programu QCExpert verze 3.3.

Výsledky byly zpracovány do krabicových grafů neboli boxplotů, kvůli větší přehlednosti. Krabicový graf je komplexní graf, který ukazuje všechny podstatné vlastnosti a slouží k lepšímu znázornění výsledků. Zobrazuje minimální a maximální

hodnoty sledovaného parametru, dolní a horní kvartil, medián a interval spolehlivosti mediánu. Pomocí kvartilů jsou znázorněna numerická data. První, horní kvartil a třetí, dolní kvartil ohraničují druhý kvartil, který je ve střední části. Ten vymezuje medián a říká se mu interval spolehlivosti mediánu. Medián leží uprostřed tohoto intervalu a rozděluje vzestupně seřazené výsledky na dvě stejně početné poloviny. Průměrnou hodnotu tedy neudává. Vousy se říká liniím, které vycházejí ze střední části grafu. Vyznačují minima a maxima, plus zároveň vyjadřují variabilitu dat. Rozptyl dat vyjadřují rozteče mezi jednotlivými prvky.

Odlehlé hodnoty, tzv. outliers, mohou být vykresleny jako samostatné body. Krabicové grafy mohou být rozkresleny vodorovně nebo svisle. Názornější je vodorovné zobrazení.

Překryvem bílých částí grafů neboli polohou intervalů spolehlivosti mediánu, se hodnotí statistická významnost. Pokud se tyto části překrývají, tak není významný statistický rozdíl a naopak.⁶²



Obr.24 Ukázka krabicového grafu

(Zdroj: Marninková, N., Vliv velikosti matrice na průběh lisovacího procesu, 2016)⁶³

7 Výsledky

7.1 Tabulky

Název směsi	Kluzná látka	Koncentrace kluzné látky (%)	Průměrná sypnost (g/5s)	Směrodatná odchylka
mcc	BEZ KL	0	20,20	0,14
mcc + StMg	Stearan hořečnatý	0,10	24,68	0,74
mcc + StMg	Stearan hořečnatý	0,25	23,54	0,42
mcc + StMg	Stearan hořečnatý	0,50	25,02	0,27
mcc + StMg	Stearan hořečnatý	1,00	21,52	0,13
mcc + Aeroperl	Oxid křemičitý	0,10	22,40	0,31
mcc + Aeroperl	Oxid křemičitý	0,25	23,98	0,34
mcc + Aeroperl	Oxid křemičitý	0,50	24,48	0,31
mcc + Aeroperl	Oxid křemičitý	1,00	25,74	0,22
mcc + Reisex	Rýžový extrakt	0,10	21,52	0,12
mcc + Reisex	Rýžový extrakt	0,25	22,86	0,41
mcc + Reisex	Rýžový extrakt	0,50	23,94	0,34
mcc + Reisex	Rýžový extrakt	1,00	24,76	0,26

Tabulka č.1 Porovnání sypností směsí

LS (kN)	DS (N)	d (mm)	t (mm)	RP (MPa)	σ RP (MPa)	s RP (MPa)
1	17	12,92	6,53	0,13	0,11	0,02
1	12	12,94	6,58	0,09		
1	13	12,95	6,54	0,10		
1	17	12,94	6,49	0,13		
1	14	12,94	6,44	0,11		
2,5	63	12,95	5,03	0,62	0,62	0,02
2,5	61	12,93	5,04	0,60		
2,5	62	12,92	5,00	0,61		
2,5	62	12,94	5,05	0,60		
2,5	68	12,92	5,06	0,66		
5	160	12,91	4,15	1,90	1,89	0,04
5	155	12,92	4,13	1,85		
5	162	12,91	4,14	1,93		
5	164	12,90	4,16	1,95		
5	155	12,93	4,16	1,83		
7,5	231	12,91	3,73	3,05	3,20	0,12
7,5	235	12,91	3,71	3,12		
7,5	253	12,90	3,72	3,36		
7,5	237	12,91	3,71	3,15		
7,5	251	12,88	3,74	3,32		
10	311	12,89	3,54	4,34	4,52	0,18
10	308	12,89	3,51	4,33		
10	312	12,92	3,43	4,48		
10	342	12,92	3,52	4,79		
10	330	12,90	3,51	4,64		

Tabulka č.2 Studie stlačitelnosti

			E ₁ (J)		E ₂ (J)	
KL	Konc. KL (%)	F (kN)	Průměr	Odchylka	Průměr	Odchylka
Bez KL	0,00	2,5	3,41	0,10	3,77	0,02
		5	9,81	0,27	6,78	0,06
		7,5	17,59	0,44	9,15	0,06
StMg	0,10	2,5	2,47	0,15	3,54	0,04
		5	8,20	0,27	6,67	0,06
		7,5	15,09	0,47	9,03	0,07
	0,25	2,5	2,31	0,11	3,36	0,06
		5	7,52	0,33	6,41	0,07
		7,5	14,17	0,45	8,76	0,07
	0,50	2,5	2,50	0,08	3,36	0,04
		5	8,07	0,29	6,36	0,05
		7,5	14,89	0,46	8,64	0,05
	1,00	2,5	2,38	0,12	3,28	0,05
		5	7,55	0,22	6,22	0,05
		7,5	13,96	0,45	8,46	0,08
Aeroperl	0,10	2,5	2,94	0,15	3,82	0,18
		5	9,02	0,34	7,17	0,07
		7,5	16,51	0,55	9,77	0,08
	0,25	2,5	2,73	0,16	3,86	0,06
		5	8,76	0,39	7,23	0,08
		7,5	16,12	0,47	9,85	0,12
	0,50	2,5	2,80	0,18	3,84	0,07
		5	8,18	0,32	7,15	0,09
		7,5	15,71	0,64	9,85	0,10
	1,00	2,5	2,68	0,19	3,84	0,07
		5	8,20	0,27	6,67	0,06
		7,5	15,35	0,51	9,74	0,08
Reisex	0,10	2,5	2,94	0,18	3,64	0,04
		5	9,16	0,25	6,86	0,04
		7,5	16,16	0,46	9,35	0,06
	0,25	2,5	3,05	0,11	3,68	0,03
		5	8,99	0,21	6,90	0,05
		7,5	16,54	0,46	9,45	0,06
	0,50	2,5	3,11	0,13	3,73	0,04
		5	9,35	0,19	6,79	0,06
		7,5	17,13	0,43	9,19	0,05
	1,00	2,5	3,63	2,85	3,89	1,12
		5	9,14	0,25	6,74	0,04
		7,5	16,33	0,32	9,07	0,06

Tabulka č.3 Závislost síly na dráze, porovnání hodnot E₁ a E₂

			E ₃ (J)		E _{max} (J)	
KL	Konc. KL (%)	F (kN)	Průměr	Odchylka	Průměr	Odchylka
Bez KL	0,00	2,5	0,24	0,00	7,42	0,11
		5	0,60	0,01	17,19	0,30
		7,5	1,21	0,02	1,21	0,47
StMg	0,10	2,5	0,27	0,00	6,28	0,18
		5	0,66	0,00	15,54	0,32
		7,5	1,23	0,00	25,34	0,52
	0,25	2,5	0,27	0,00	5,93	0,16
		5	0,66	0,00	14,59	0,38
		7,5	1,23	0,01	24,16	0,49
	0,50	2,5	0,27	0,00	6,13	0,11
		5	0,66	0,00	15	0,34
		7,5	1,23	0,01	24,76	0,49
	1,00	2,5	0,27	0,00	5,92	0,16
		5	0,66	0,00	14,44	0,26
		7,5	1,23	0,01	23,65	0,50
Aeroperl	0,10	2,5	0,22	0,01	6,98	0,28
		5	0,58	0,01	16,77	0,38
		7,5	1,11	0,01	27,39	0,54
	0,25	2,5	0,21	0,00	6,80	0,19
		5	0,57	0,01	16,56	0,43
		7,5	1,11	0,01	27,08	0,53
	0,50	2,5	0,22	0,00	6,85	0,22
		5	0,58	0,01	15,91	0,38
		7,5	1,10	0,01	26,66	0,72
	1,00	2,5	0,21	0,00	6,74	0,24
		5	0,66	0,00	15,54	0,32
		7,5	1,11	0,01	26,20	0,53
Reisex	0,10	2,5	0,23	0,00	6,82	0,21
		5	0,60	0,01	16,61	0,29
		7,5	1,15	0,01	26,67	0,49
	0,25	2,5	0,24	0,00	6,97	0,13
		5	0,60	0,01	16,49	0,21
		7,5	1,15	0,01	27,14	0,47
	0,50	2,5	0,25	0,01	7,08	0,17
		5	0,62	0,01	16,75	0,22
		7,5	1,16	0,01	27,48	0,46
	1,00	2,5	0,29	0,19	7,81	4,16
		5	0,61	0,00	16,49	0,25
		7,5	1,17	0,01	26,57	0,34

Tabulka č.4 Závislost síly na dráze, porovnání hodnot E₃ a E_{max}

			E _{lis} (J)		PL (%)	
KL	Konc. KL (%)	F (kN)	Průměr	Odchylka	Průměr	Odchylka
Bez KL	0,00	2,5	4,01	0,02	93,93	0,12
		5	7,38	0,06	91,83	0,09
		7,5	10,36	0,06	88,28	0,18
StMg	0,10	2,5	3,81	0,04	92,85	0,12
		5	7,34	0,06	90,98	0,07
		7,5	10,26	0,07	88,01	0,08
	0,25	2,5	3,62	0,06	92,59	0,12
		5	7,08	0,08	90,61	0,08
		7,5	9,99	0,07	87,65	0,09
	0,50	2,5	3,63	0,04	92,63	0,09
		5	7,03	0,06	90,56	0,07
		7,5	9,87	0,06	87,49	0,07
	1,00	2,5	3,54	0,05	92,43	0,11
		5	6,88	0,05	90,38	0,08
		7,5	9,69	0,08	87,26	0,11
Aeroperl	0,10	2,5	4,04	0,18	94,52	0,33
		5	7,75	0,06	92,55	0,12
		7,5	10,88	0,08	89,80	0,12
	0,25	2,5	4,07	0,06	94,73	0,13
		5	7,81	0,07	92,63	0,11
		7,5	10,96	0,13	89,84	0,15
	0,50	2,5	4,06	0,07	94,59	0,12
		5	7,72	0,09	92,55	0,14
		7,5	10,95	0,10	89,96	0,13
	1,00	2,5	4,06	0,07	94,71	0,10
		5	7,34	0,06	90,98	0,07
		7,5	10,85	0,08	89,79	0,13
Reisex	0,10	2,5	3,87	0,04	94,06	0,10
		5	7,46	0,05	91,89	0,09
		7,5	10,51	0,06	89,03	0,14
	0,25	2,5	3,92	0,03	93,99	0,07
		5	7,50	0,05	91,98	0,19
		7,5	10,60	0,07	89,15	0,13
	0,50	2,5	3,97	0,04	93,79	0,12
		5	7,41	0,05	91,69	0,14
		7,5	10,35	0,05	88,80	0,09
	1,00	2,5	4,18	1,30	93,47	1,02
		5	7,35	0,04	91,64	0,08
		7,5	10,24	0,05	88,59	0,12

Tabulka č.5 Závislost síly na dráze, porovnání hodnot E_{lis} a PL

Kluzná látka	Koncentrace (%)	Oděr (%)	Počet poškozených tablet
StMg	0,00	0,58	0
	0,10	1,38	0
	0,25	100	10
	0,50	100	10
	1,00	100	10
Aeroperl	0,00	0,58	0
	0,10	0,75	0
	0,25	0,92	0
	0,50	0,99	0
	1,00	1,13	0
Reisextract	0,00	0,58	0
	0,10	0,57	0
	0,25	0,52	0
	0,50	0,5	0
	1,00	0,48	0

Tabulka č.6 Oděr tablet při lisovacím tlaku 2,5 kN

Kluzná látka	Koncentrace (%)	Oděr (%)	Počet poškozených tablet
StMg	0,00	0,38	0
	0,10	0,45	0
	0,25	0,68	0
	0,50	0,71	0
	1,00	0,88	0
Aeroperl	0,00	0,38	0
	0,10	0,32	0
	0,25	0,35	0
	0,50	0,42	0
	1,00	0,44	0
Reisextract	0,00	0,38	0
	0,10	0,11	0
	0,25	0,14	0
	0,50	0,20	0
	1,00	0,25	0

Tabulka č.7 Oděr tablet při lisovacím tlaku 5 kN

Kluzná látka	Koncentrace (%)	Oděr (%)	Počet poškozených tablet
StMg	0,00	0,17	0
	0,10	0,32	0
	0,25	0,41	0
	0,50	0,52	0
	1,00	0,58	0
Aeroperl	0,00	0,17	0
	0,10	0,31	0
	0,25	0,35	0
	0,50	0,42	0
	1,00	0,48	0
Reisextrakt	0,00	0,17	0
	0,10	0,08	0
	0,25	0,13	0
	0,50	0,15	0
	1,00	0,22	0

Tabulka č.8 Oděr tablet při lisovacím tlaku 7,5 kN

Název směsi	Kluzná látka	Koncentrace kluzné látky (%)	Lisovací tlak (kN)	Průměrná doba rozpadu (s)	Směr. odchylka
mcc	BEZ KL	0,00	2,5	35	5
			5	86	16
			7,5	172	20

Tabulka č.9 Doba rozpadu celulosy bez kluzných látek

Název směsi	Kluzná látka	Koncentrace kluzné látky	Lisovací tlak (kN)	Průměrná doba rozpadu (s)	Směr. odchylka
mcc + StMg	Stearan hořčnatý	0,10	2,5	16	2
			5	80	8
			7,5	179	15
mcc + StMg	Stearan hořčnatý	0,25	2,5	13	1
			5	26	3
			7,5	104	48
mcc + StMg	Stearan hořčnatý	0,50	2,5	8	1
			5	25	5
			7,5	42	1
mcc + StMg	Stearan hořčnatý	1,00	2,5	5	1
			5	19	1
			7,5	35	2

Tabulka č.10 Doba rozpadu tablet s přísadkou stearanu hořčnatého

Název směsi	Kluzná látka	Koncentrace kluzné látky (%)	Lisovací tlak (kN)	Průměrná doba rozpadu (s)	Směr. odchylka
mcc + Aeroperl	Oxid křemičitý	0,10	2,5	26	1
			5	73	13
			7,5	263	17
mcc + Aeroperl	Oxid křemičitý	0,25	2,5	30	5
			5	96	11
			7,5	217	51
mcc + Aeroperl	Oxid křemičitý	0,50	2,5	35	3
			5	85	13
			7,5	300	73
mcc + Aeroperl	Oxid křemičitý	1,00	2,5	29	1
			5	78	7
			7,5	268	44

Tabulka č.11 Doba rozpadu tablet s přidavkem oxidu křemičitého

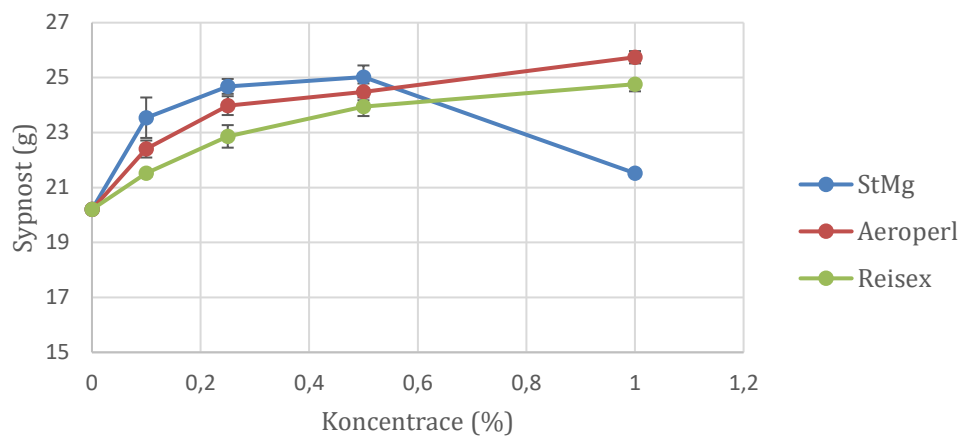
Název směsi	Kluzná látka	Koncentrace kluzné látky (%)	Lisovací tlak (kN)	Průměrná doba rozpadu (s)	Směr. odchylka
mcc + Reisex	Rýžový extrakt	0,10	2,5	31	4
			5	93	6
			7,5	296	18
mcc + Reisex	Rýžový extrakt	0,25	2,5	45	3
			5	119	24
			7,5	292	62
mcc + Reisex	Rýžový extrakt	0,50	2,5	40	4
			5	120	14
			7,5	264	40
mcc + Reisex	Rýžový extrakt	1,00	2,5	50	9
			5	124	18
			7,5	382	32

Tabulka č.12 Doba rozpadu tablet s přidavkem rýžového extraktu

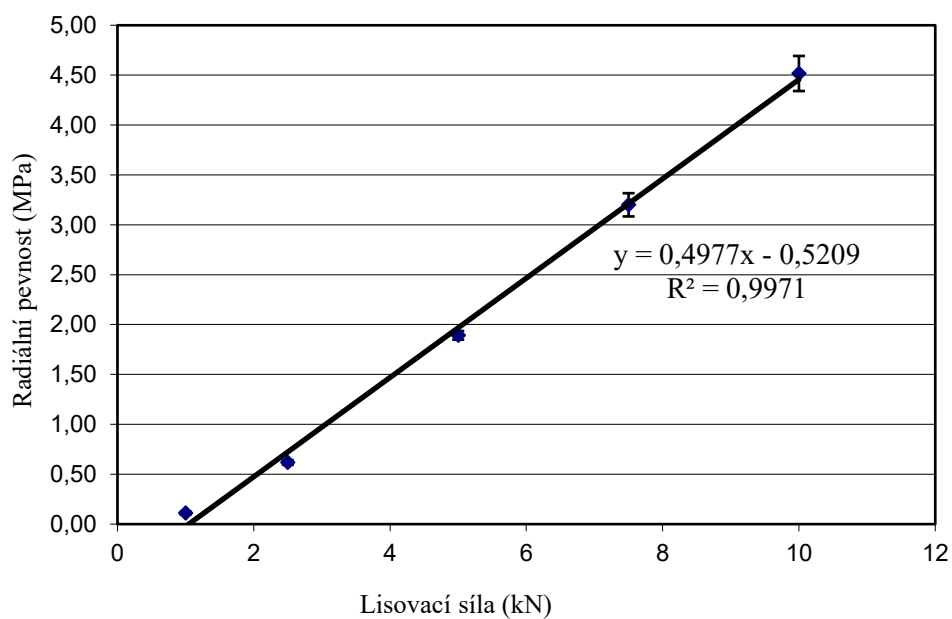
Název směsi	Kluzná látka	Koncentrace kluzné látky (%)	Lisovací tlak (kN)	Průměrná radiální pevnost (MPa)	Směrodatná odchylka
mcc	bez KL	0,00	2,5	0,65	0,01
			5	1,94	0,03
			7,5	3,51	0,03
mcc + StMg	Stearan hořečnatý	0,10	2,5	0,28	0,03
			5	1,30	0,02
			7,5	2,40	0,07
		0,25	2,5	0,13	0,02
			5	0,77	0,03
			7,5	1,49	0,17
		0,50	2,5	0,12	0,01
			5	0,71	0,01
			7,5	1,44	0,04
		1,00	2,5	0,10	0,01
			5	0,58	0,02
			7,5	1,22	0,04
mcc + Aeroperl	Koloidní oxid křemičitý	0,10	2,5	0,49	0,02
			5	1,60	0,04
			7,5	2,81	0,05
		0,25	2,5	0,41	0,11
			5	1,57	0,03
			7,5	2,92	0,08
		0,50	2,5	0,46	0,02
			5	1,56	0,13
			7,5	2,85	0,07
		1,00	2,5	0,46	0,02
			5	1,63	0,06
			7,5	2,97	0,07
mcc + Reisextract	Rýžový extrakt	0,10	2,5	0,53	0,01
			5	1,68	0,04
			7,5	3,02	0,07
		0,25	2,5	0,52	0,01
			5	1,63	0,05
			7,5	2,76	0,06
		0,50	2,5	0,51	0,02
			5	1,59	0,05
			7,5	2,89	0,04
		1,00	2,5	0,47	0,01
			5	1,49	0,02
			7,5	2,70	0,45

Tabulka č.13 Srovnání radiální pevnosti tablet

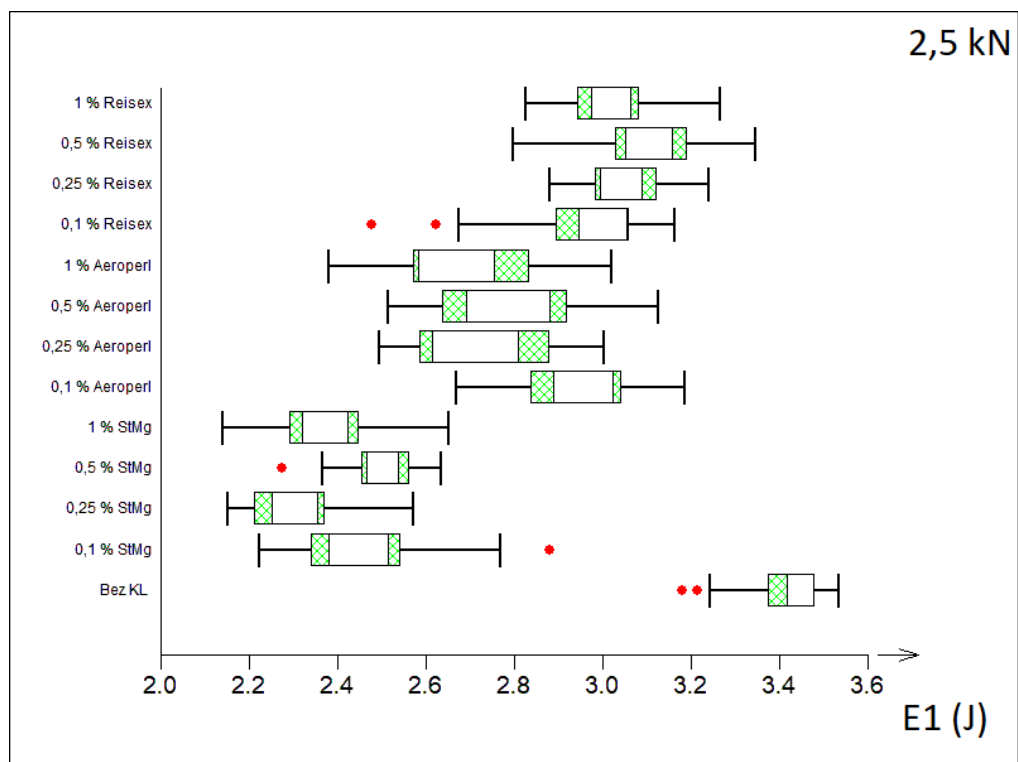
7.2 Grafy



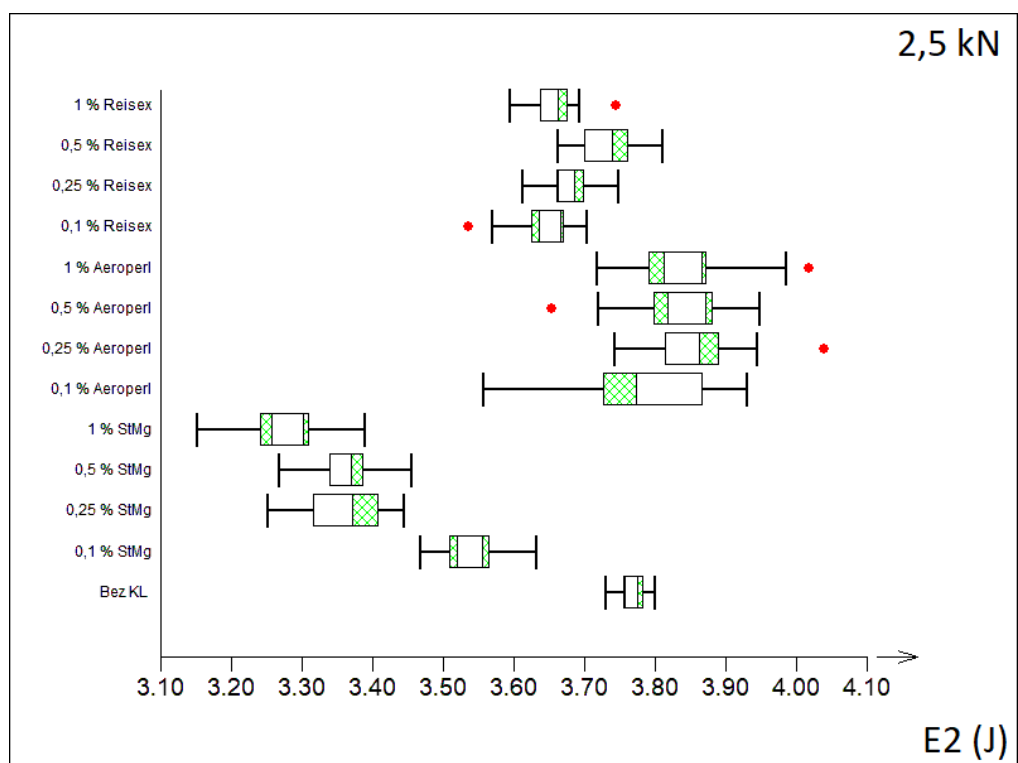
Graf č.1 Porovnání sypnosti směsí tabletovin



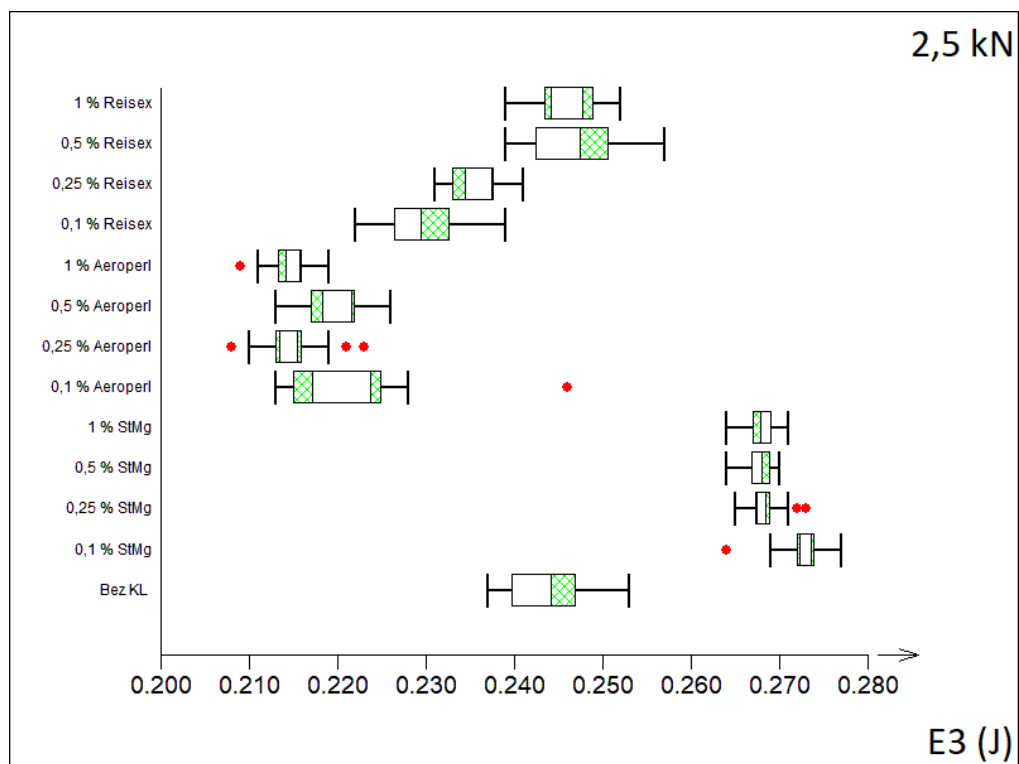
Graf č.2 Studie stlačitelnosti



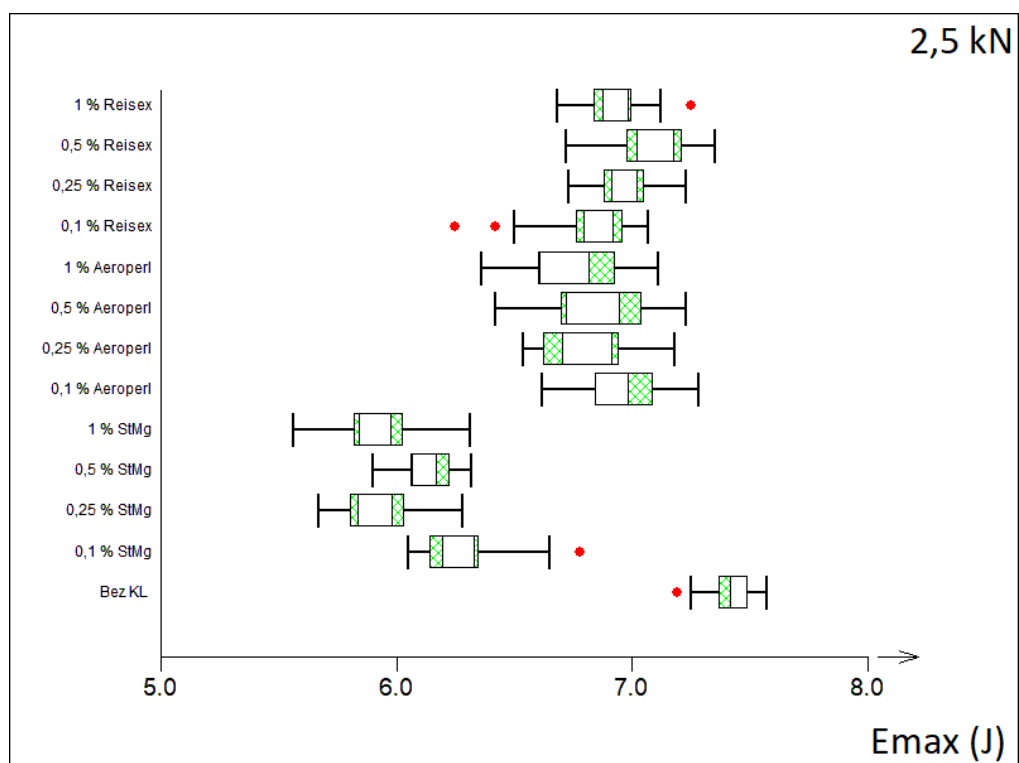
Graf č.3 Srovnání hodnot energie E_1 při lisovací síle 2,5 kN



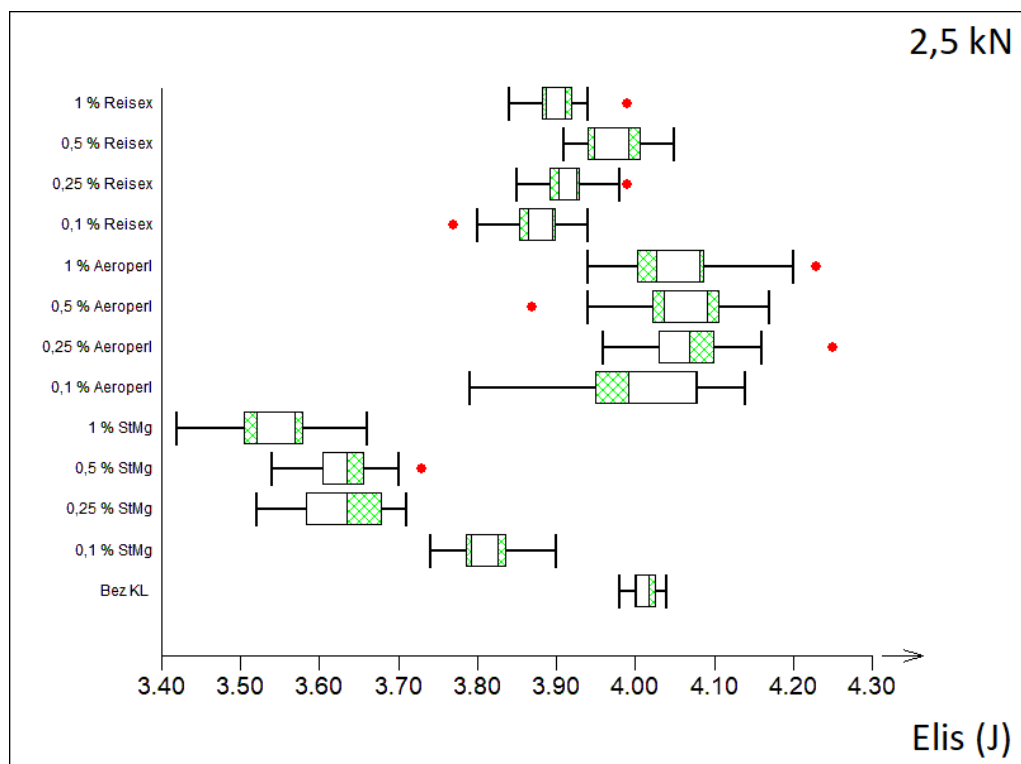
Graf č.4 Srovnání hodnot energie E_2 při lisovací síle 2,5 kN



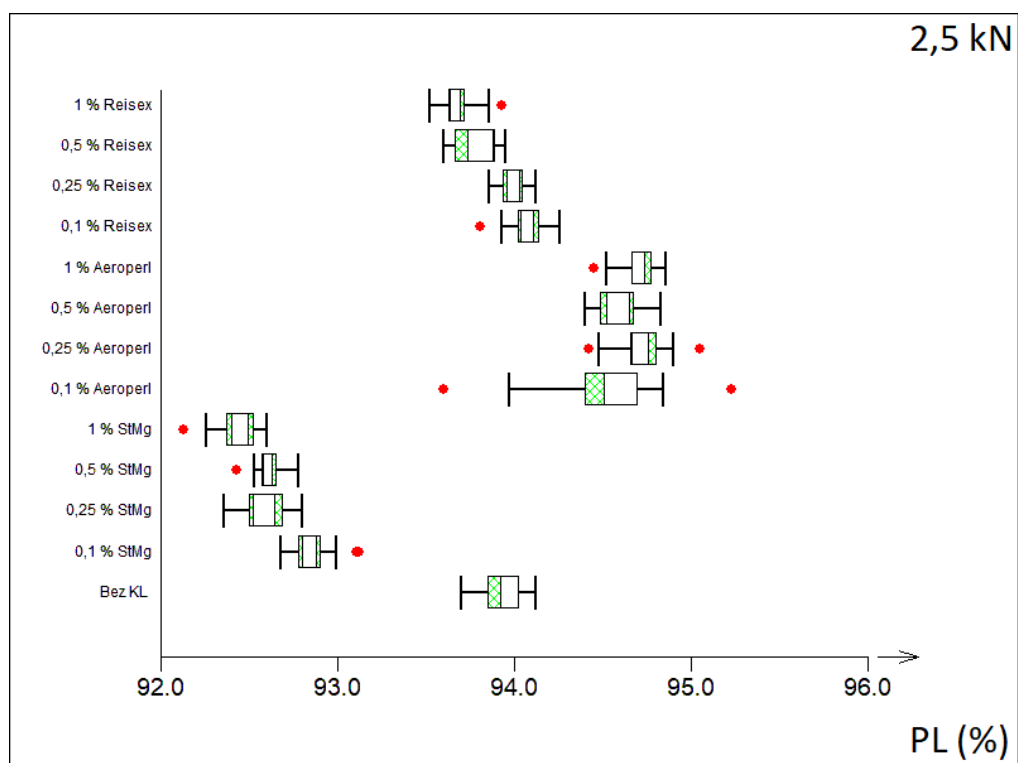
Graf č.5 Srovnání hodnot energie E_3 při lisovací síle 2,5 kN



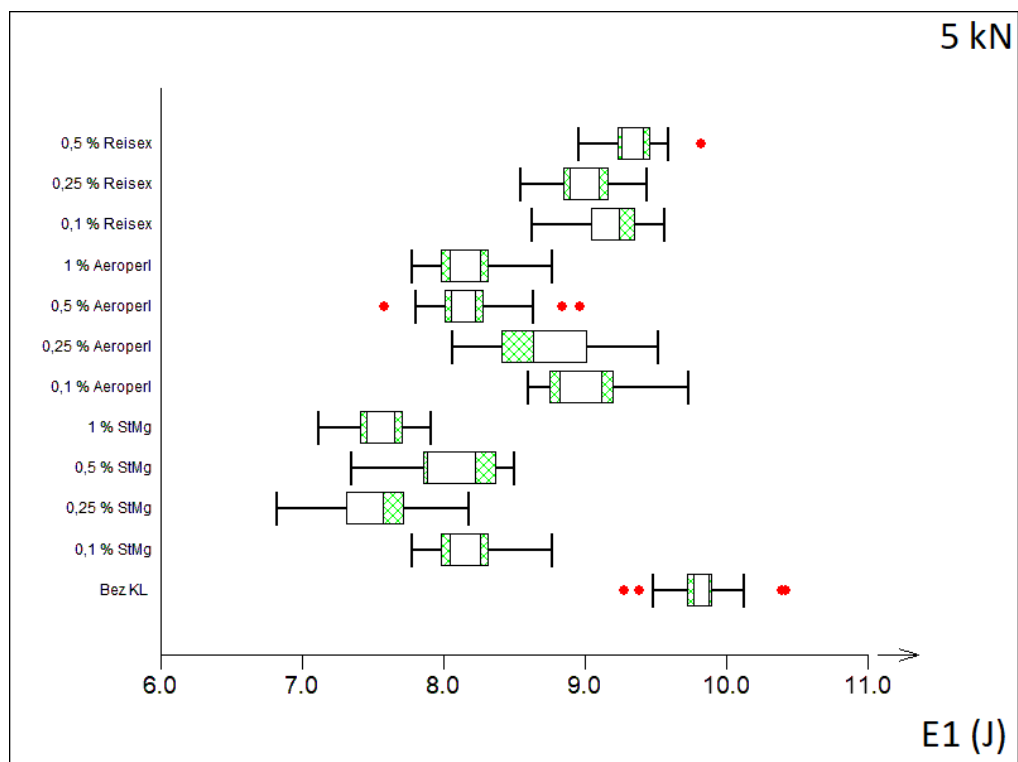
Graf č.6 Srovnání hodnot energie E_{\max} při lisovací síle 2,5 kN



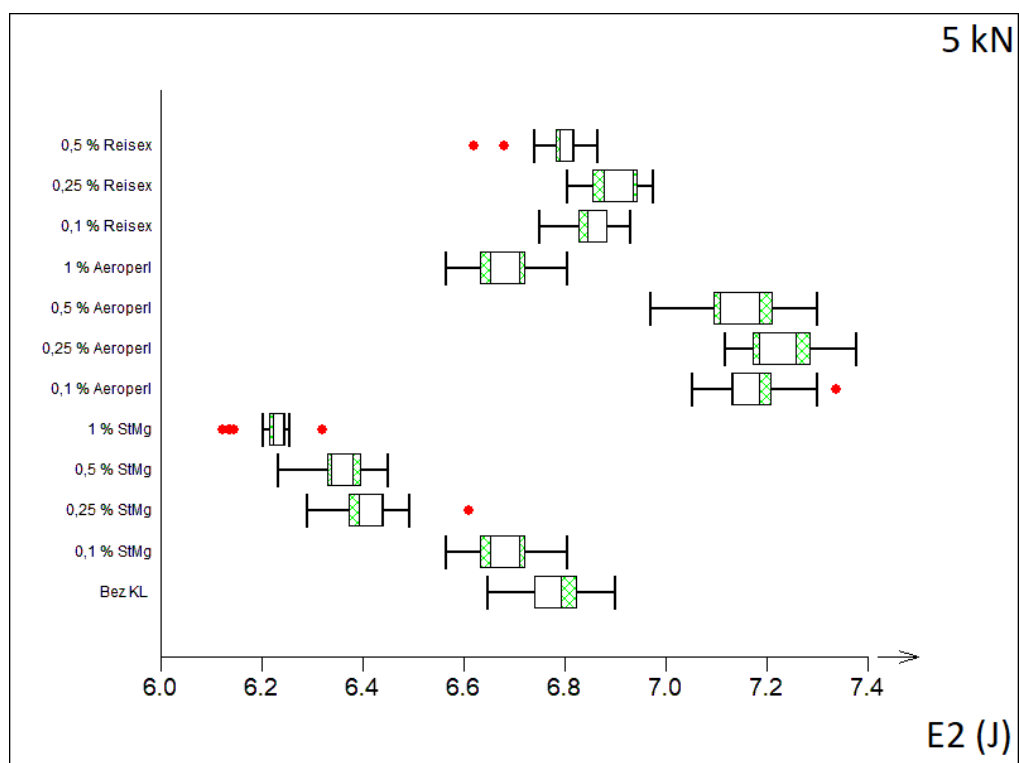
Graf č.7 Srovnání hodnot energie E_{lis} při lisovací síle 2,5 kN



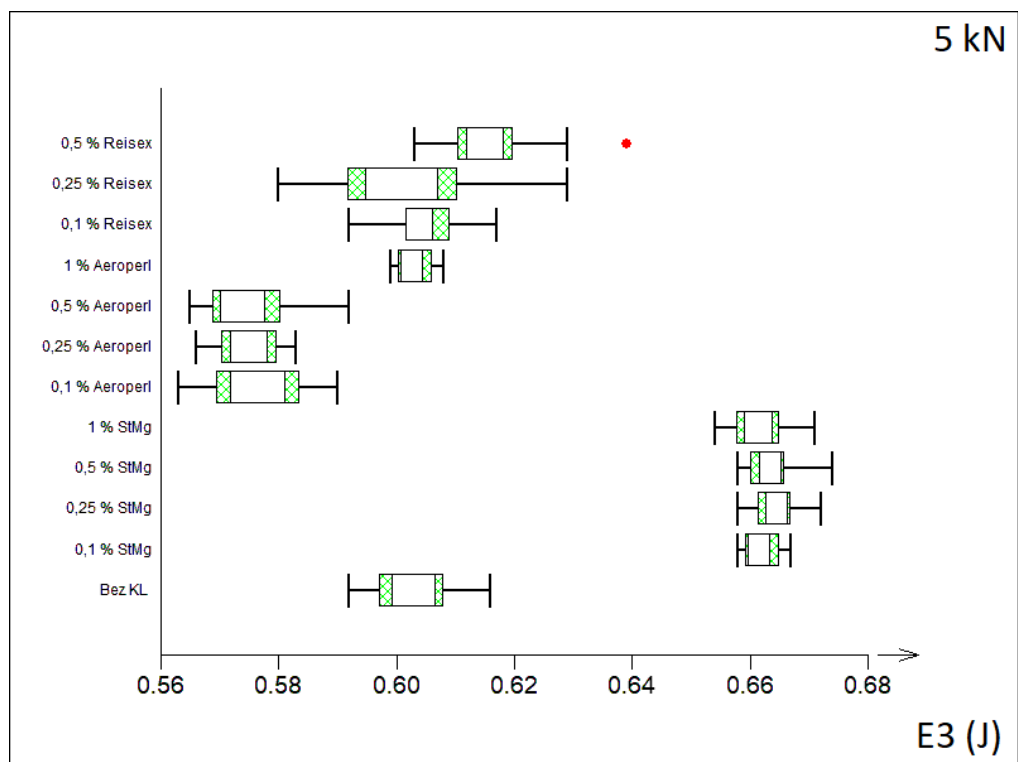
Graf č.8 Plasticita tablet při lisovací síle 2,5 kN



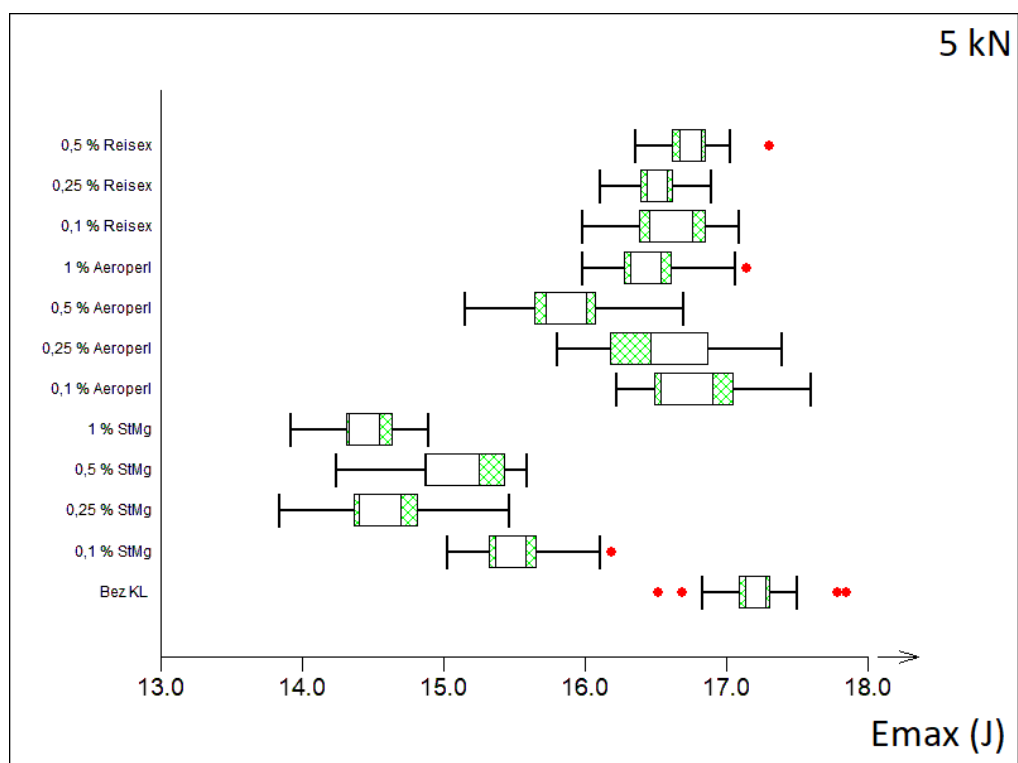
Graf č.9 Srovnání hodnot energie E_1 při lisovací síle 5 kN



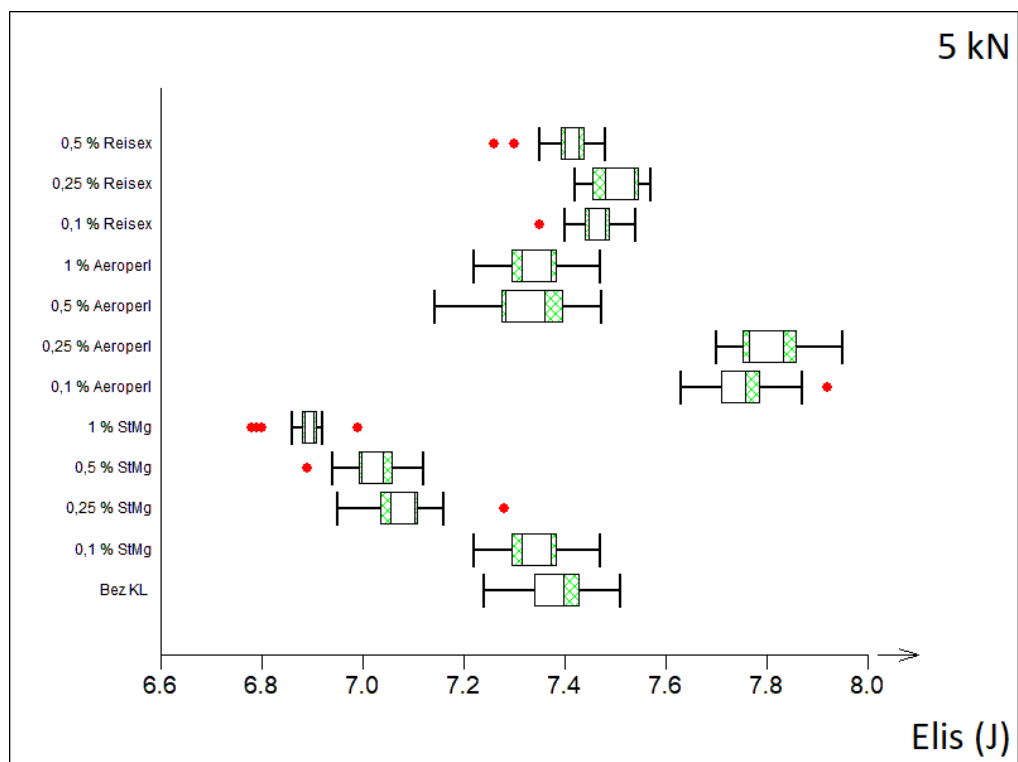
Graf č.10 Srovnání hodnot energie E_2 při lisovací síle 5 kN



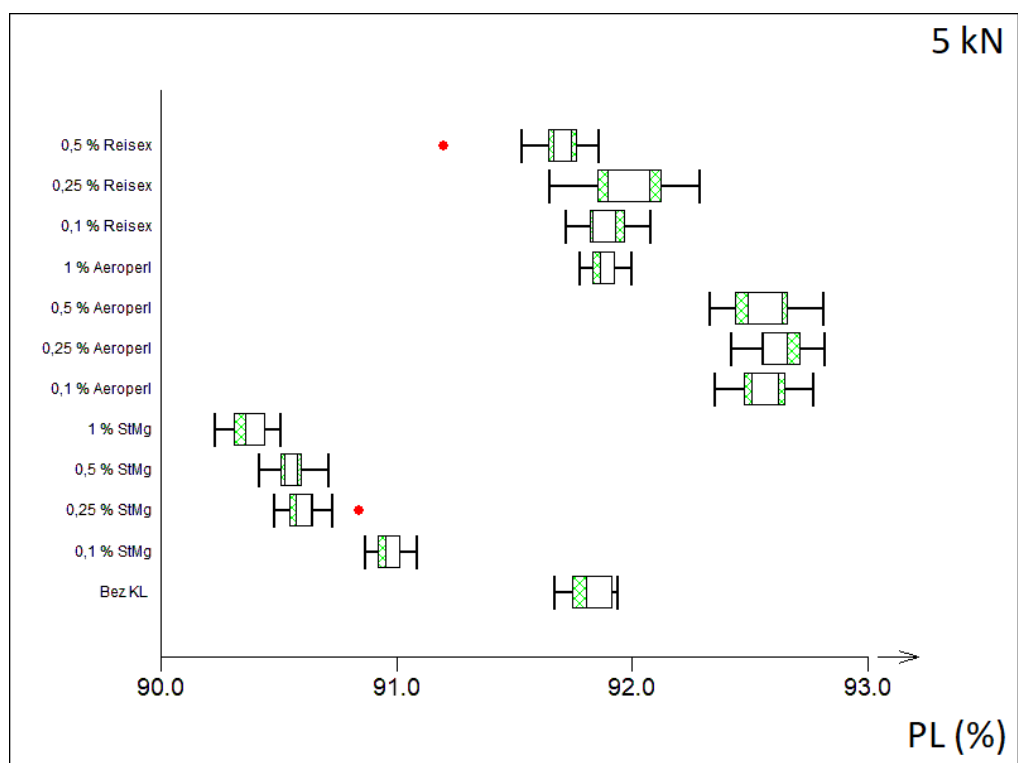
Graf č.11 Srovnání hodnot energie E_3 při lisovací síle 5 kN



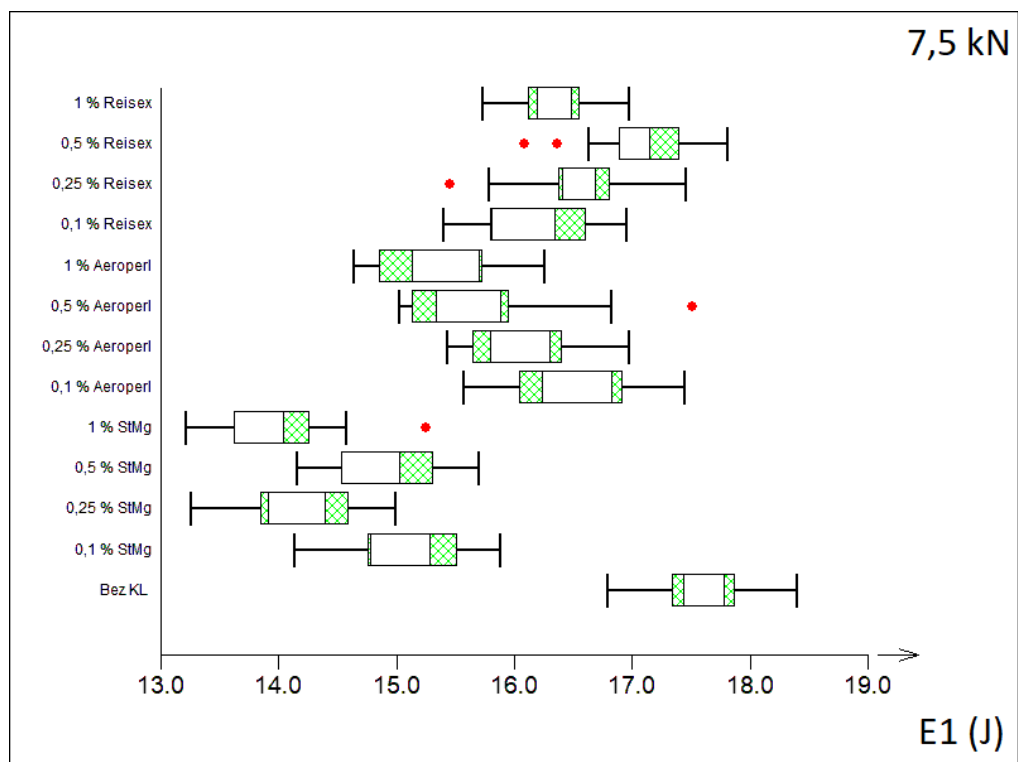
Graf č.12 Srovnání hodnot energie E_{max} při lisovací síle 5 kN



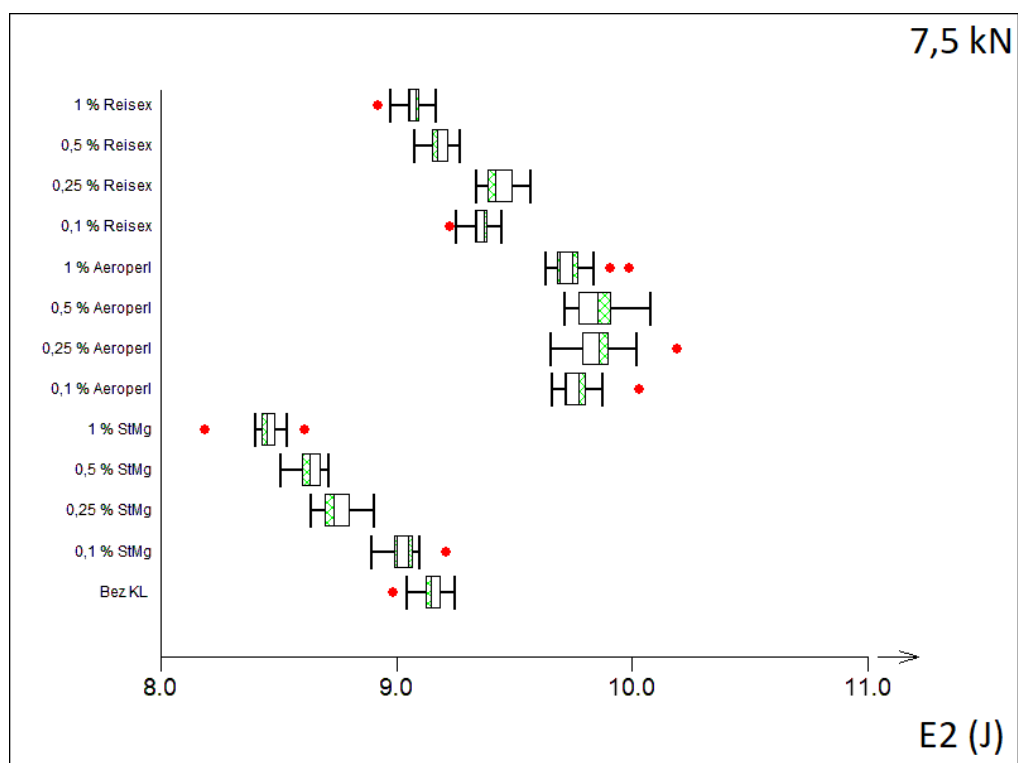
Graf č.13 Srovnání hodnot energie E_{lis} při lisovací síle 5 kN



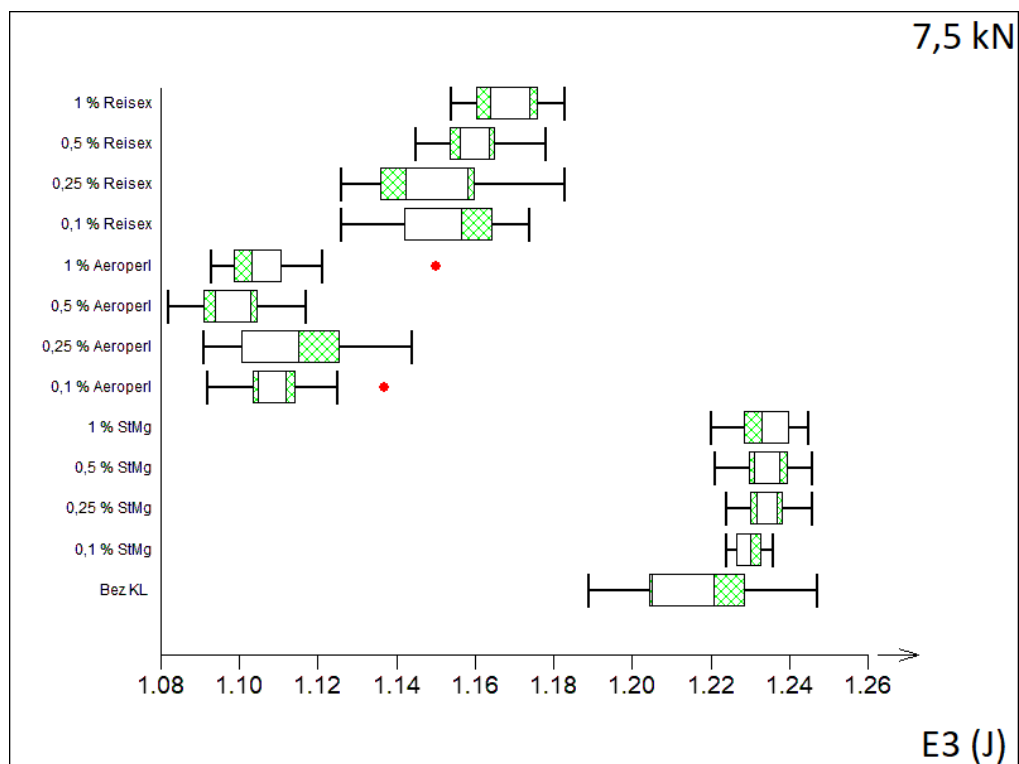
Graf č.14 Plasticita tablet při lisovací síle 5 kN



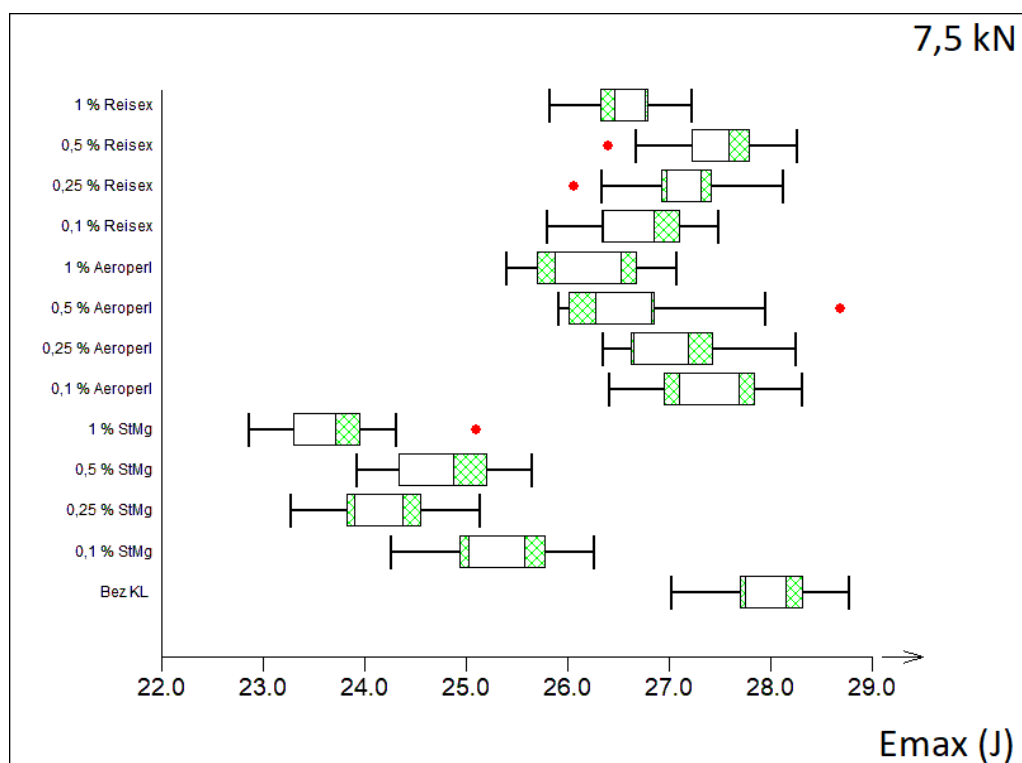
Graf č.15 Srovnání hodnot energie E_1 při lisovací síle 7,5 kN



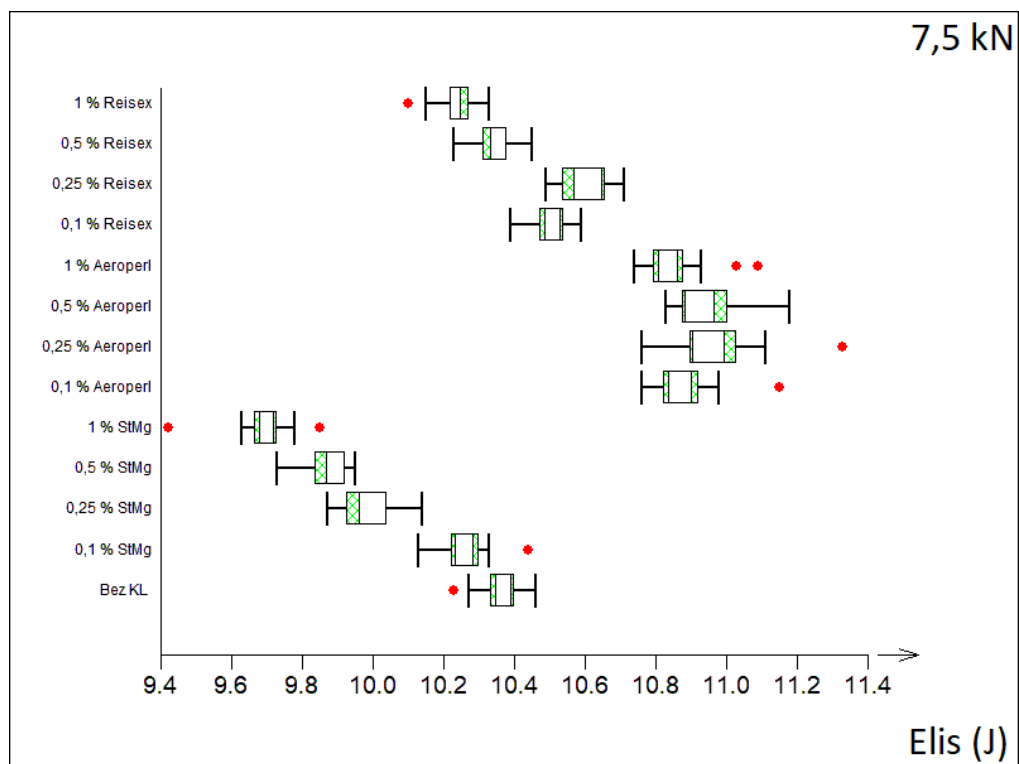
Graf č.16 Srovnání hodnot energie E_2 při lisovací síle 7,5 kN



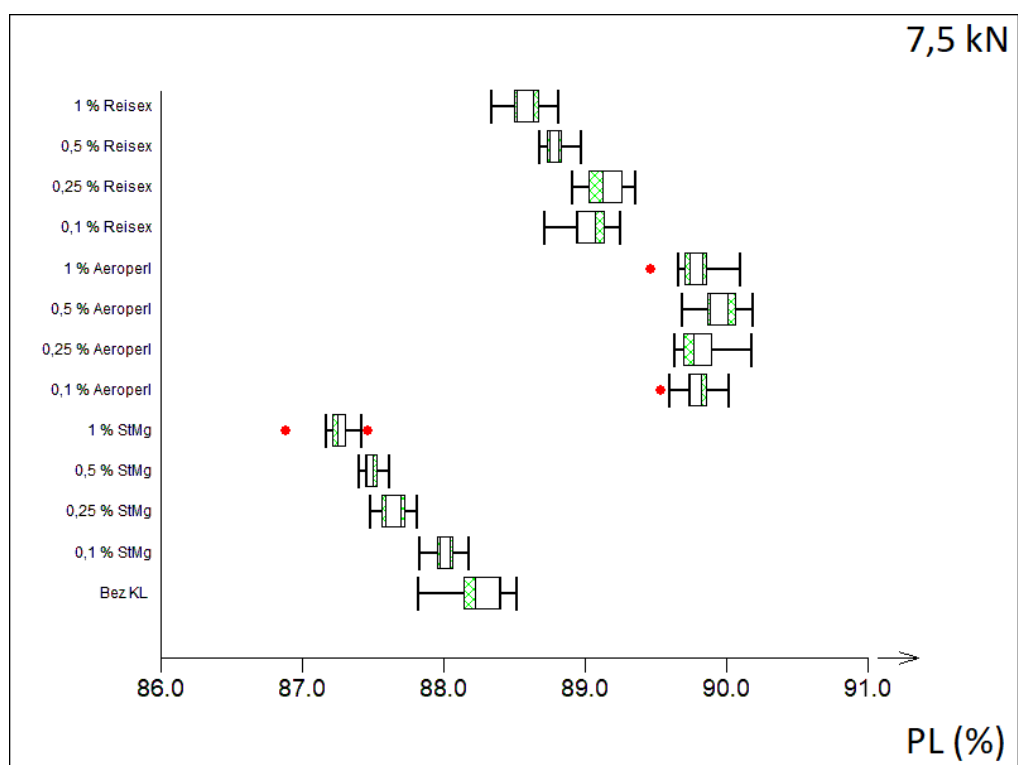
Graf č.17 Srovnání hodnot energie E_3 při lisovací síle 7,5 kN



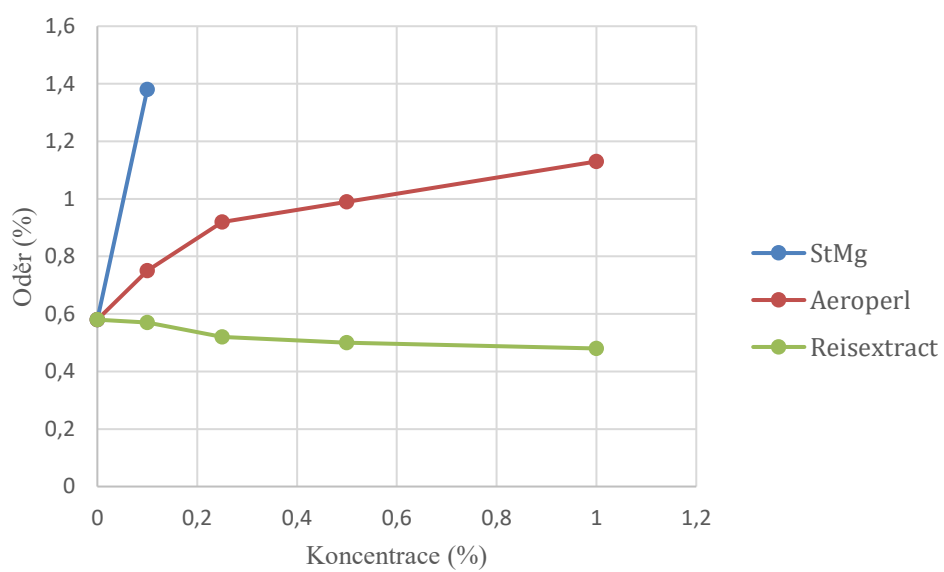
Graf č.18 Srovnání hodnot energie E_{\max} při lisovací síle 7,5 kN



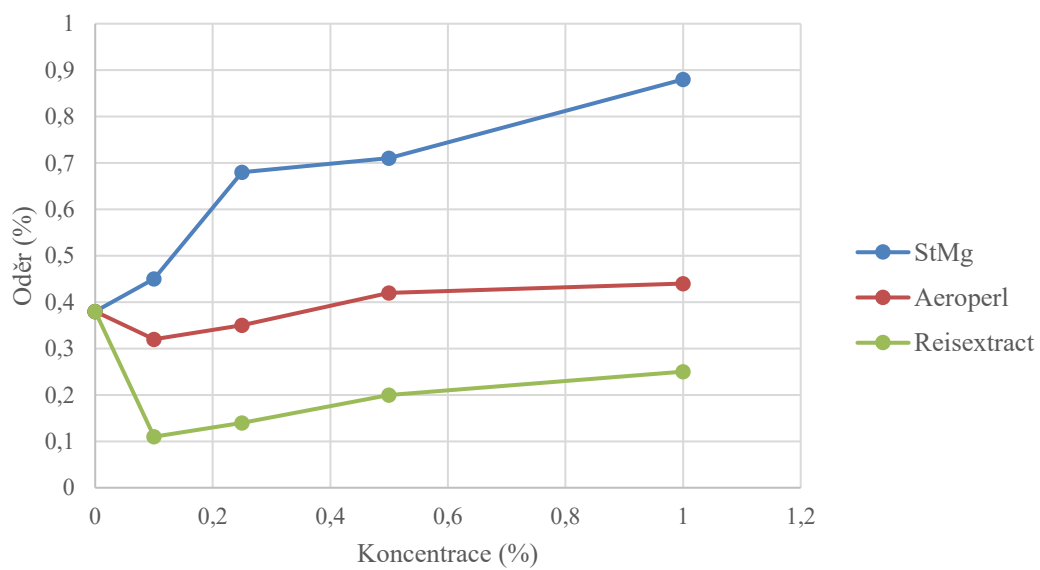
Graf č.19 Srovnání hodnot energie E_{lis} při lisovací síle 7,5 kN



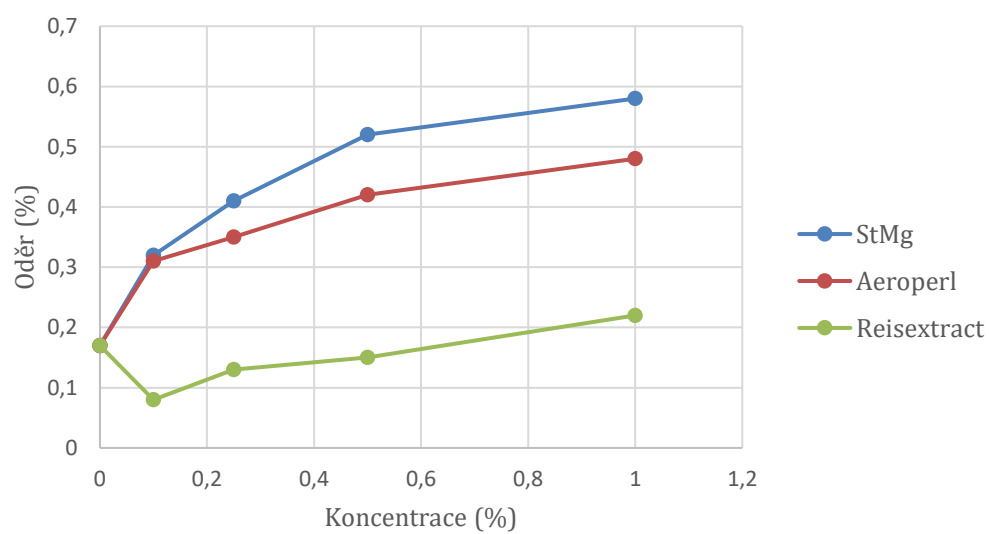
Graf č.20 Plasticita tablet při lisovací síle 7,5 kN



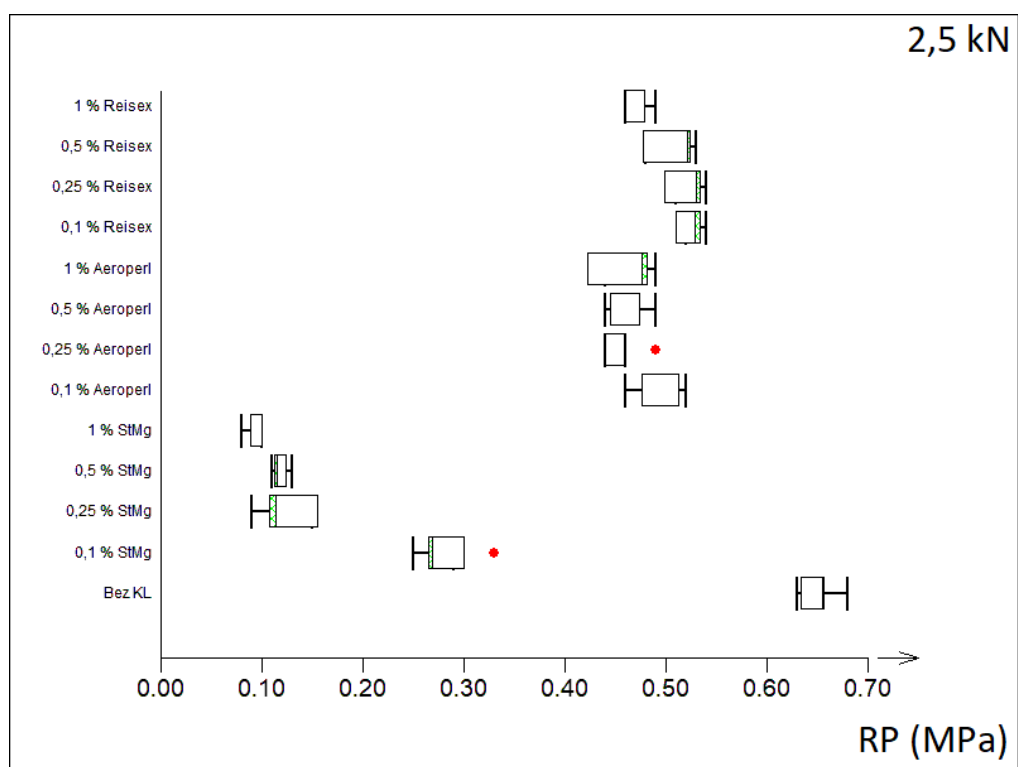
Graf č.21 Oděr tablet při lisovacím tlaku 2,5 kN



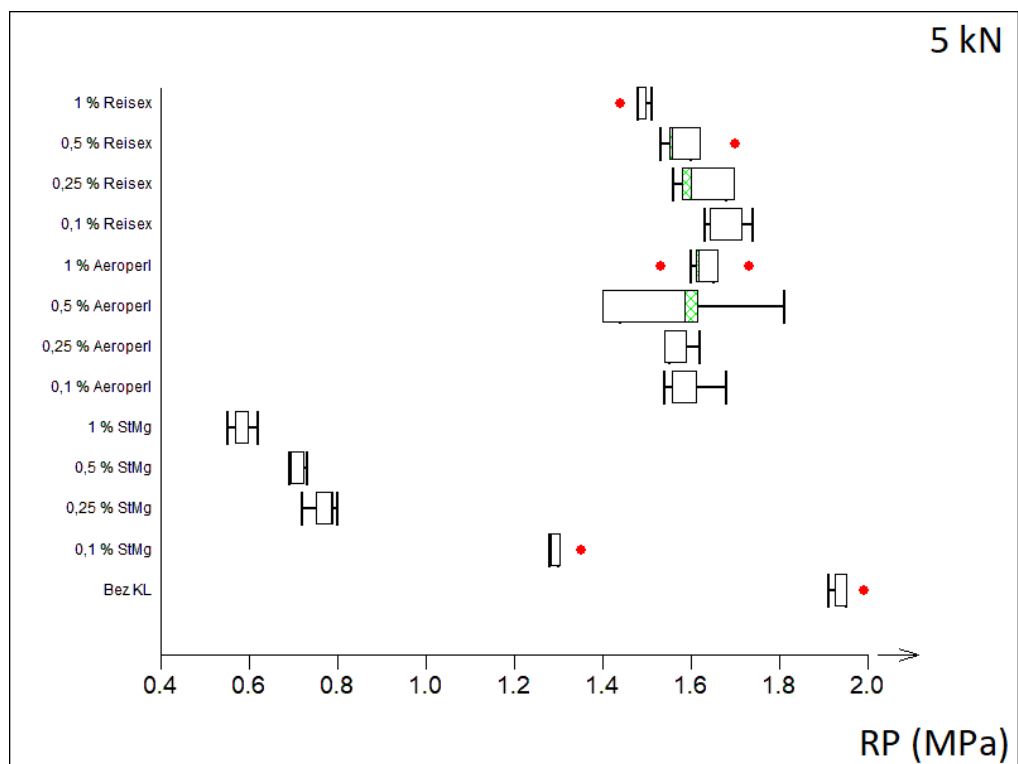
Graf č.22 Oděr tablet při lisovacím tlaku 5 kN



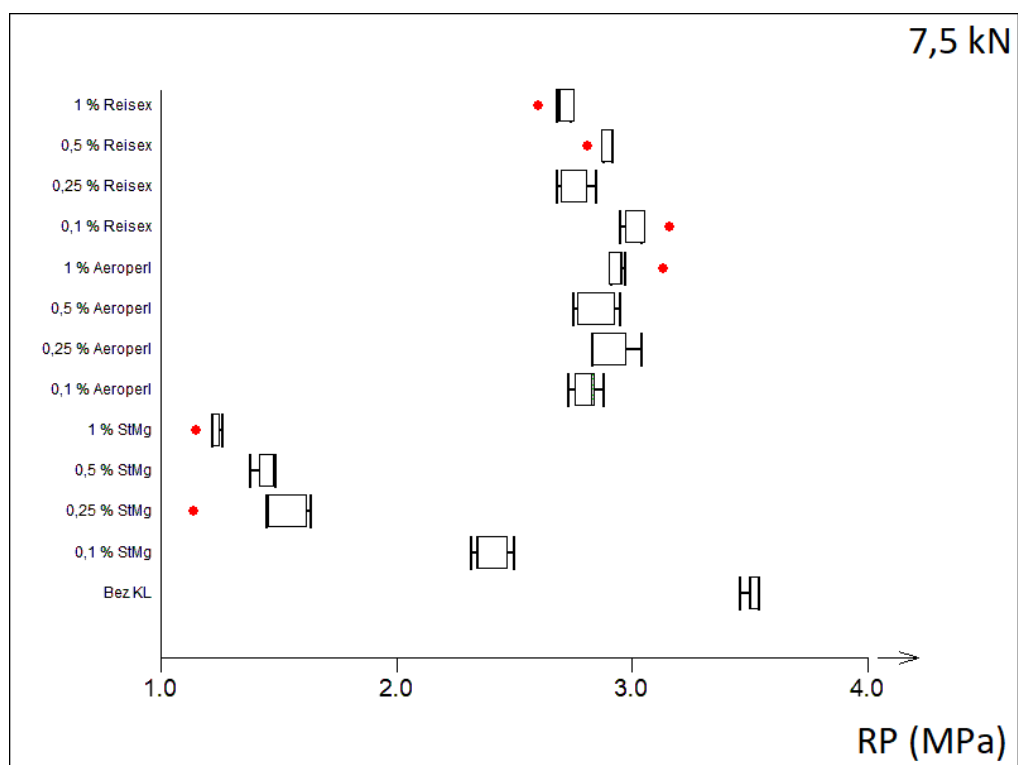
Graf č.23 Oděr tablet při lisovacím tlaku 7,5 kN



Graf č.24 Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 2,5kN



Graf č.25 Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 5 kN



Graf č.26 Radiální pevnost tablet při lisovacím tlaku 7,5 kN

8 Diskuse

8.1 *Hodnocení tokových vlastností*

Tokové vlastnosti byly hodnoceny u směsí použitých kluzných látek s modelovým plnivem za pomoci lékopisné metody měření rychlosti vytékání otvorem. Sypnost směsi se odvíjí od několika faktorů, dominantní roli hrají velikost a tvar částic.^{9, 64} Samozřejmě se na výsledku projeví také vlhkost směsi či geometrie násypky. Kluzné látky se do tabletoviny přidávají mimo jiné také proto, aby zlepšily sypnost směsi.⁶⁵

V práci jsem hodnotila sypnost směsi mikrokrystalické celulosy spolu s rýžovým extraktem o čtyřech různých koncentracích v porovnání se standardy, jako které jsem si zvolila směs celulosy s oxidem křemičitým a celulosu spolu se stearanem hořečnatým. Výsledky měření jsou zaznamenány v tabulce číslo 1, grafický záznam průběhu sypností je vidět v grafu číslo 1.

Na začátku je třeba říci, že sypnost mikrokrystalické celulosy statisticky významně zlepšil přídavek každé kluzné látky v jakékoli koncentraci. Vždy byla sypnost směsi s kluznou látkou vyšší než sypnost samotné celulosy.

Dále se sypnost směsí zvyšovala s rostoucí koncentrací přidané kluzné látky. To však neplatí pro stearan hořečnatý, kde sypnost po překročení koncentrace 0,5 % prudce klesá.

Rýžový extrakt vykazuje dobré vlastnosti, sypnost se zvyšuje s přídavkem této kluzné látky jen o trochu méně než s přídavkem oxidu křemičitého. U směsi obsahující 1 % rýžového extraktu byly pozorovány stejné tokové vlastnosti jako u směsi s 0,5 % stearanu hořečnatého.

8.2 Hodnocení průběhu lisovacího procesu

Lisovatelnost a průběh lisování zkoumaných materiálů byly hodnoceny pomocí parametrů klasického záznamu síla-dráha. Hodnoty parametrů záznamu síla-dráha jsou uvedeny v tabulce č. 3 až 5 a grafech č. 3 až 20.

8.2.1 Fáze předlisování

Hodnoty parametru E_1 (tabulka č. 3 a grafy č. 3, č. 9, č. 15), tj. energie spotřebované během předlisování, se snižují s použitím jakékoliv kluzné látky, oproti samotné mikrokrytalické celulóze.⁶⁶ Nejnížší hodnoty vykazovalo použití stearanu hořečnatého, naopak rýžový extrakt snižuje energii předlisování jen minimálně.

Obecně platí, že čím vyšší koncentrace kluzné látky, tím markantnější snížení energie předlisování nastane. Dochází totiž ke snížení tření mezi částicemi z důvodu tvorby filmů okolo částic.⁶⁵ Z výsledků práce vyplynula statisticky nevýznamná tendence snižování hodnot u směsí s koloidním oxidem křemičitým. U stearanu hořečnatého a rýžového extraktu byly změny nevýznamné. Potvrdilo se, že spotřebovaná energie ve fázi předlisování stoupá se zvyšujícím se lisovacím tlakem.

8.2.2 Fáze plastické deformace

Parametr E_2 (tabulka č. 3 a graf č. 4, č. 10, č. 16) popisuje plastickou energii tabletoviny. Tato energie se spotřebovává ve fázi plastické deformace.⁴¹ Tuto energii snížil oproti samotné mikrokrytalické celulóze statisticky velmi výrazně pouze stearan hořečnatý. Ostatní kluzné látky v různých koncentracích v porovnání se stearanem hořečnatým buď neměly výrazný vliv, nebo naopak hodnoty parametru E_2 mírně zvyšovaly. To by mohlo naznačovat zapojení koloidního oxidu křemičitého a rýžového extraktu do výsledné vazebné struktury tablety. Naproti tomu stearan hořečnatý svým působením na povrchu částic plniva blokuje tvorbu vazeb.²¹

I u tohoto parametru platí, že se spotřebovává více energie, pokud budeme tablety lisovat při vyšším lisovacím tlaku.

8.2.3 Fáze elastické deformace

Výsledky měření tohoto parametru lisování, jsou uvedeny v tabulce č.4, graficky znázorněné jsou v grafech č. 5, 11 a 17. Hodnota elastické energie je přímo úměrná lisovacímu tlaku, při kterém byly tablety lisovány.⁴¹

S použitím stearanu hořečnatého se dosáhne zvýšení elastické energie, avšak nezávisí to na koncentraci této kluzné látky. Vliv koncentrace je statisticky nevýznamný - zvyšováním koncentrace nedochází k žádné změně. Oproti hodnotě E_3 , která byla zaznamenána při lisování samotné mikrokrytalické celulosy, došlo ke zvýšení této hodnoty.

Naopak tomu bylo u koloidního oxidu křemičitého. Hodnotu parametru E_3 oproti tabletám lisovaným z mikrokrytalické celulosy bez použití kluzné látky významně snižoval. Nadále však zůstaly hodnoty konstantní, bez statisticky významného efektu se změnou koncentrace kluzné látky.

V případě rýžového extraktu docházelo s rostoucí koncentrací k nárůstu hodnot parametru E_3 . U nižších lisovacích tlaků bylo ovlivnění parametru E_3 minimální. Při použití lisovací síly 7,5 kN však byl pokles hodnot tohoto parametru velmi výrazný. To by mohlo být použitelné u formulací, které mají vysokou elasticitu a při použití vyšších lisovacích sil se u nich po odlehčení tvoří trhliny, které zvyšují pravděpodobnost víčkování a laminace.⁶⁷

8.2.4 Další hodnocené parametry

- **Celková energie spotřebovaná na tvorbu tablety, E_{\max}**

Podrobné výsledky měření shrnuje tabulka č. 4 a grafy č. 6, 12 a 18. U všech kluzných látek docházelo ke snižování hodnot parametru E_{\max} . Snížení bylo nejvýraznější při použití stearanu hořečnatého. To znamená, že došlo k usnadnění lisování.⁶⁸ Rozdíl hodnoty E_{\max} mezi samotným plnivem a směsí s kluznou látkou se s rostoucí lisovací silou zvětšoval.

- **Celková energie spotřebovaná ve fázi komprese, E_{lis}**

Tato energie se vypočítá podle výše uvedeného vzorce součtem dvou energií, plastické a elastické. Je tak možné zjistit množství energie, které spotřebuje daná směs ve stlačovací fázi lisovacího procesu. Přehledně výsledky

shrnuje tabulka č.5 a grafy č. 7, 13 a 19. Hodnota tohoto parametru byla stearanem hořečnatým vždy statisticky významně snižována. Rýžový extrakt hodnoty parametru E_{lis} při všech lisovacích silách téměř neovlivňoval. Podobné vlivy byly pozorovány i u koloidního oxidu křemičitého při použití lisovací síly 2,5 a 5 kN. Při použití 7,5 kN už ale byly nárůsty hodnot v porovnání se samotným plnivem statisticky významné.

- **Plasticita**

Přehled výsledků vypočítané plasticity tablet je v tabulce č. 5 a také v grafech č. 8, 14 a 20. Plasticita popisuje lisovatelnost materiálu za určitých podmínek. Čím jsou hodnoty plasticity vyšší, tím více energie je spotřebováno na nevratné deformace lisovaného materiálu. Ve svém experimentu jsem zjistila, že rýžový extrakt, jako kluzná látka plasticitu tablet téměř neovlivňuje v porovnání s tabletami, v kterých žádná kluzná látka použita nebyla.

Jiné už to bylo u stearanu hořečnatého a koloidního oxidu křemičitého, kde byl zaznamenán rozdíl v jednotkách procent. Stearan hořečnatý plasticitu tablet o jedno procento snížil, oxid křemičitý naopak zvýšil. Nejvyšší hodnoty plasticity vykazovaly tablety lisované při nejnižším lisovacím tlaku, tj 2,5 kN, naopak při tlaku 7,5 kN byly výsledky o cca 5 % nižší. Platí zde nepřímá úměra, která říká, že procento plasticity klesá se vzrůstajícím lisovacím tlakem.

8.3 Hodnocení vlastností tablet

8.3.1 Oděr tablet

Výsledky této zkoušky jsou zobrazeny v grafech č.21 až 23. Bylo zjištěno, že oděr tablet se téměř vždy zvyšuje s narůstající koncentrací jakékoliv kluzné látky, při jakémkoliv lisovacím tlaku. Koreluje to tedy s pevností tablet. Nejlépe vyšel rýžový extrakt, protože hodnoty oděru při použití této kluzné látky byly podstatně nižší než například u stearanu hořečnatého. Při lisovacím tlaku 2,5 kN došlo k zajímavému zjištění. Se vzrůstající koncentrací rýžového extraktu se oděr dokonce snižoval. To mohlo být způsobeno snížením elasticity tabletovací směsi přidavkem rýžového extraktu.

Při použití stearanu hořečnatého se oděr mírně zvyšoval se vzrůstající koncentrací v tabletě, napříč použitými lisovacími tlaky. Zvyšující se hladina oxidu křemičitého v tabletě způsobuje postupnou ztrátu oděru⁶⁹, jinak to nebylo ani při mém experimentu.

Pokud porovnáme oděr tablet v závislosti na lisovacím tlaku, při kterém tablety vznikaly, tak se oděr se vzrůstajícím lisovacím tlakem snižoval. Nejvyšší oděr byl pozorován u tablet s vysokou koncentrací stearanu hořečnatého (0,5 % a 1 %). Tablety lisované při tlaku 2,5kN se během testu na oděr zcela rozpadly. Oděr tablet ze směsi, do které byl přidán stearan hořečnatý o koncentraci vyšší než 0,5 % neodpovídá lékopisným požadavkům a taková tableta nemůže být vyrobena. Dle Českého lékopisu hodnota oděru nepřesahuje 1 % a žádná tableta se nerozpadne.⁹

8.3.2 Doba rozpadu tablet

Doba rozpadu tablet je mechanická vlastnost, která úzce souvisí s použitou kluznou látkou. S použitím oxidu křemičitého, a stejně tak při užití rýžového extraktu, se čas potřebný k plné dezintegraci tablet, zvyšoval. Se zvyšujícím se lisovacím tlakem vznikaly nižší a kompaktnější tablety, proto mne nepřekvapil výsledek, že se doba rozpadu tablet prodlužuje spolu s rostoucím lisovacím tlakem.

Dle Ondrejčka, Řehuly a Svačinové přítomnost stearanu hořečnatého v tabletě prodlužuje dobu rozpadu.¹⁵ V mé práci ale docházelo se zvyšující se koncentrací této kluzné látky v tabletách k poklesu doby rozpadu, tedy k urychlení rozpadu tablety. Není to úplně běžné, protože stearan hořečnatý je hydrofobní látka a se zvyšující se koncentrací stearanu hořečnatého v tabletě pojme směs méně vody a tableta by se měla rozpadat pomaleji.⁷⁰

Zkrácení doby rozpadu si vysvětluji vznikem trhlin v tabletě. Se vzrůstajícím lisovacím tlakem se po uvolnění horního lisovacího trnu mohou v tabletě tvořit trhliny, kterými se následně dostane voda dovnitř a urychlí dezintegraci.⁷¹ Domnívám se, že vzniká méně vazebných interakcí. Kvůli hydrofobnímu filmu na povrchu hydrofilních částic je zablokována tvorba vodíkových vazeb. Myslím si, že by tomu šlo předcházet vnější lubrikací.⁷²

8.3.3 Pevnost tablet

Při hodnocení vlivu koncentrace kluzné látky na pevnost tablet bylo potvrzeno obecně známé tvrzení, a to, že s rostoucí koncentrací kluzné látky v tabletě, se pevnost tablety snižuje. Je to proto, že částice kluzné látky nemohou vytvořit vazby s povrchem lisovaného materiálu, protože jim brání jejich sterické stínění. Zvyšuje se tedy objemová redukce a dodaná energie, zároveň se snižuje rychlost objemové redukce a snižuje se pevnost tablety.¹⁵ Míra poklesu pevnosti tablet s rostoucí koncentrací kluzné látky byla nejvýraznější u stearanu hořečnatého a naopak nejméně výrazná byla u rýžového extraktu. Dle výsledků mé práce také pevnost tablet stoupá v pořadí kluzných látek – stearan hořečnatý, koloidní oxid křemičitý a rýžový extrakt. A to z toho důvodu, že koloidní oxid křemičitý a rýžový extrakt jsou více hydrofilní než stearan hořečnatý.

Mezi hydrofilitou kluzné látky a pevností vyliovaných tablet existuje přímá úměra. Větší počet vazeb vznikne mezi částicemi kluzné látky a celulosou v případě, že bude dostupných více hydrofilních skupin.¹⁷

9 Závěry

Výsledky této práce je možné shrnout do následujících závěrů:

- Přídavek rýžového extraktu jako kluzné látky do směsi zvyšuje sypnost tabletoviny, avšak koloidní oxid křemičitý je v tomto ohledu nepatrně lepší.
- Při použití 1 % rýžového extraktu jsou vlivy rýžového extraktu na tokové vlastnosti podobné jako u stearanu hořečnatého.
- Z hlediska parametrů záznamu síla-dráha, rýžový extrakt ovlivňuje lisovací proces nejméně ze všech kluzných látek. Naopak nejvyšší vliv byl pozorován u stearanu hořečnatého.
- S použitím rýžového extraktu měly tablety nejlepší mechanické vlastnosti. Byly vylisovány nejpevnější tablety, s čímž souvisí nejdelší doby rozpadu těchto tablet. Oděr těchto tablet byl nejnižší v porovnání s ostatními kluznými látkami.
- Rýžový extrakt jako nová kluzná látka má na základě mých výsledků velký potenciál pro využití ve farmaceutickém průmyslu. Proto by bylo vhodné se této látce věnovat při dalším výzkumu.

10 Přílohy



Protokoll

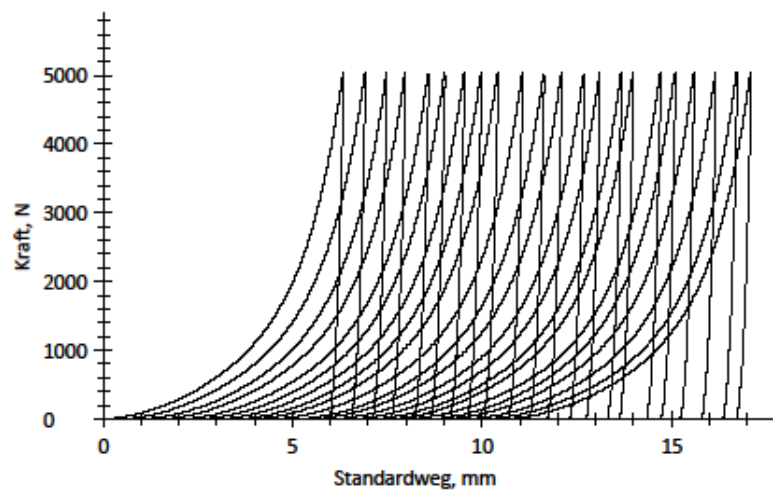
13.12.2018

Protokollparameter:

Auftraggeber : Záznam síla-dráha Material der Probe: Reisex 1 %
 Tester : Rumlerová Maschinendaten :

Prüfergebnisse:

Nr	F Max N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h pri F _{max} mm	h pri odlehčení mm
1	5034,89	8,613	6,708	0,606	15,93	7,31	54,08	91,72	3,32	3,68
2	5034,24	8,737	6,777	0,615	16,13	7,39	54,17	91,68	3,34	3,71
3	5030,82	8,922	6,750	0,623	16,29	7,37	54,75	91,55	3,34	3,72
4	5037,48	8,891	6,788	0,608	16,29	7,40	54,59	91,78	3,31	3,67
5	5027,28	9,117	6,805	0,612	16,53	7,42	55,14	91,75	3,33	3,70
6	5033,44	9,050	6,710	0,614	16,37	7,32	55,27	91,61	3,31	3,69
7	5034,44	9,038	6,761	0,616	16,41	7,38	55,06	91,65	3,31	3,67
8	5032,85	8,936	6,720	0,616	16,27	7,34	54,92	91,61	3,31	3,68
9	5036,02	8,782	6,717	0,622	16,12	7,34	54,48	91,53	3,30	3,67
10	5035,13	9,138	6,753	0,614	16,51	7,37	55,37	91,66	3,29	3,66
11	5028,87	9,316	6,709	0,623	16,65	7,33	55,96	91,50	3,31	3,69
12	5029,96	9,170	6,772	0,623	16,56	7,39	55,36	91,58	3,36	3,74
13	5026,44	9,390	6,774	0,616	16,78	7,39	55,96	91,67	3,32	3,70
14	5032,13	9,302	6,689	0,608	16,60	7,30	56,04	91,67	3,28	3,65
15	5038,50	9,425	6,757	0,611	16,79	7,37	56,12	91,71	3,30	3,67
16	5037,48	9,045	6,650	0,619	16,31	7,27	55,44	91,49	3,29	3,65
17	5034,11	9,507	6,732	0,615	16,85	7,35	56,41	91,63	3,29	3,67
18	5040,40	9,305	6,679	0,614	16,60	7,29	56,06	91,58	3,29	3,66
19	5033,94	9,201	6,764	0,614	16,58	7,38	55,50	91,68	3,34	3,71
20	5035,68	9,401	6,728	0,614	16,74	7,34	56,15	91,64	3,30	3,67
21	5039,03	9,551	6,760	0,610	16,92	7,37	56,44	91,73	3,30	3,67
22	5033,93	9,221	6,715	0,616	16,55	7,33	55,71	91,59	3,32	3,69

Seriengrafik:

Statistik:

Série n = 22	F Max N	E1 Nm	E2 Nm	E3 Nm	E _{max} Nm	E _{lis} Nm	EP %	PI %	h pri F _{max} mm	h pri odlehčení mm
x	5033,96	9,139	6,737	0,615	16,49	7,35	55,41	91,64	3,31	3,68
s	3,65	0,254	0,038	0,005	0,26	0,04	0,70	0,08	0,02	0,02
v	0,07	2,78	0,57	0,80	1,56	0,52	1,27	0,09	0,62	0,61



Certificate of Analysis
Natural

DISTRIBUTED BY:

Denk Ingredients GmbH
Prinzregentenstraße 79
81675 München, Germany
Tel. + 49 89 - 23 00 29 - 400
Fax + 49 89 - 23 00 29 - 444
info@denkingredients.de
www.denkingredients.de

PRODUCT NAME:	Rice Bran Extract
LOT #:	187-16
PRODUCTION DATE:	July 5, 2016
BEST IF USED BY DATE:	July 4, 2018
COUNTRY OF ORIGIN:	USA

Component	Specification	Results	Test Method/Reference
Color	Light Tan	Pass	Visual
pH	6.9 - 7.2	6.94	AOAC 973.41, 943.02
Protein	14 - 16%	14.76%	AOAC 992.23
Fat	16 - 25%	16.34%	AOCS Am 5-04
Moisture	<7.5%	3.54%	AOAC 926.08
Carbohydrates	41 - 51%	51.74%	Calculated
Ash	11 - 16%	13.62%	AOAC 935.42
TPC Aerobic	<50,000 cfu/g	2,500	AOAC 980.12
E. Coli	<10 cfu/g	<10	AOAC 991.14
Salmonella	Negative	Neg	AOAC 2004.03
Yeast	(in 375 g sample) <100	<10	FDA BAM 7th edition
Mold	<100	<10	FDA BAM 7th edition

The above listed lot has met all of the specifications as defined above.

Neal Hammond, Technical Manager

RIBUS, Inc. 200 S. Hanley Rd, Suite 1108 St. Louis, MO 63105
+1-314-727-4287 Fax +1-314-727-1199 www.ribus.com

Certifikát analýzy rýžového extraktu



Product Nutrition

Nu-RICE®

(Natural and NOP Compliant)

All per 100 g

Basic Components:	Amount:	Minerals:	Amount:	Polyunsaturated Fat:	Amount:
Calories	434	Boron		18:2-Linoleic	35.3
Protein	17g	Calcium	2.4g	18:3-Linolenic	1.32
Carbohydrates	41g	Chloride		18:4-Stearidon	
Dietary Fiber - Total	12g	Chromium		20:3-Eicosatrienoic	
Soluble Fiber	12g	Copper	880 mcg	20:4-Arachidon	
Insoluble Fiber	0g	Fluoride		20:5-EPA	
Sugar - Total	7.4g	Iodine	18 mcg	22:5-DPA	
Monosaccharides		Iron	12.4 mg	22:6-DHA	
Galactose	0g	Magnesium	1000 mg	Other Fats:	
Glucose	0.6g	Manganese	52 mg	Omega 3 Fatty Acids	
Fructose	0.7g	Molybdenum		Omega 6 Fatty Acids	
Disaccharides		Phosphorus	3000 mg	Amino Acids:	% of Protein
Lactose	0g	Potassium	1600 mg	Alanine	6.5
Sucrose	6.1g	Selenium		Arginine	9.2
Maltose	0g	Sodium	800 mg	Aspartate	8.5
Other Carbos	21.6g	Zinc	6 mg	Cystine	1.60
Fat-Total	22g	Saturated Fats:	% of Fat	Glutamate	13.4
Saturated Fat	4.3g	4:0-Butyric		Glycine	5.60
Monounsaturated Fat	10.0g	6:0-Capric		Histidine	4.00
Polyunsaturated Fat	7.7g	8:0-Caprylic		Isoleucine	4.00
Trans Fatty Acids	0	10:0-Capric		Leucine	7.20
Cholesterol	0	12:0-Lauric		Lysine	4.90
Water	7g	15:0-Pentadecanoic		Phenylalanine	4.50
Ash	13g	16:0-Palmitic	15.7	Proline	4.50
VITAMINS:	0 mg	17:0-Margaric		Serine	4.2
Vitamin A		18:0-Stearic	1.75	Threonine	3.8
A-Beta Carotene		20:0-Arachidic	0.70	Tryptophan	1.6
A-Carotenoid		22:0-Beheinate	0.28	Tyrosine	2.9
A-Retinol		24:0-Lignoceric	0.52	Valine	6.30
Thiamin - B1	4 mg	Monounsaturated Fats:		Other:	
Riboflavin - B2	0.06 mg	14:1-Myristol		Alcohol	0
Niacin - B3	42.8 mg	15:1-Pentadecenoic		Caffeine	0
Niacin Equiv		16:1-Palmitol		Artificial Sweetener - Total	0
Vitamin B6	2.6 mg	17:1-Heptadecenoic		Aspartame	
Vitamin B12	1.6 mcg	18:1-Oleic	41.6	Saccharin	
Biotin	44 mcg	20:1-Eicosen	0.54	Sugar Alcohol	N/T
Vitamin C	0	22:1-Erucic		Glycerol	
Vitamin D	0	24:1-Nervonic		Inositol	
Vitamin E	0.35 mg			Mannitol	
Folate	68 mcg			Sorbitol	
Vitamin K	0			Xylitol	
Pantothenic Acid	6.5mg			Acetic Acid	
				Citric Acid	
				Lactic Acid	
				Malic Acid	
				Choline (chloride)	214mg
				Taurine	

Labeling Recommendations: rice bran extract, rice extract

Nutrient analysis may vary due to seasonal variations in the natural raw materials.

RIBUS, Inc. 200 South Hanley Road, Suite 1108 St. Louis, MO 63105
+1-314-727-4287 Fax +1-314-727-1199 www.ribus.com

Nutriční specifikace rýžového extraktu



Product Specifications

Product Analysis:	<u>Natural</u>	<u>Certified Organic</u>
Protein	14 - 18%	14 - 16%
Fat	16 - 22%	16 - 25%
Moisture	< 7.5%	<7.5%
Carbohydrates	41 - 51%	39 - 50%
Ash	11 - 14%	11 - 16%

Description: Our patented process extracts the functional components of the rice bran (lipids, proteins and complex carbohydrates). These components provide binding of water and oil as well as extrusion characteristics. Nu-RICE® is all natural and is subject to seasonal and variety variations in nutrient analysis, color, taste and aroma; however, these variations have not affected finished products.

Typical Use Rates:

Extrusion Aid	0.25-0.5%
Pasta & Snacks (extruded & sheeted)	0.50-1.0%
Lecithin Replacer	0.25-0.5%
Emulsification (sauces, spreads, etc.)	0.25-0.5%

Label: "Rice Extract" or "Rice Bran Extract"

Packaging: 50 Lb. and 25kg plastic lined paper bag / 40 bags per pallet

Storage: Store at <90° F (32 Celsius) or >32° F (0 Celsius)

Shelf Life: 2 years

HS Code: 2302.40.0105

Certifications:

100% Natural and Non-GMO
Kosher Parve OU
GRAS – Self Affirmation
Gluten-Free (GFCO)

Product Types:

Natural
Certified Organic

©2011 RIBUS, Inc., Nu-RICE® is a trademark of RIBUS, Inc. Made in the USA

RIBUS, Inc. 200 South Hanley Road, Suite 1108 St. Louis, MO 63105 USA
+1-314-727-4287 +1-314-727-1199 www.ribus.com

Produktová specifikace rýžového extraktu

11 Použitá literatura

1. Adamek, R.; Rehula, M.; Rysl, T., Chemická struktura a viskoelasticita plniv pro přímé lisování tablet léčiv. *Chemické Listy* **2011**, 105 (9), 691-696.
2. *Český lékopis 2017 - Doplněk 2018*. Grada Publishing, a.s.: Praha, 2018; p 1496.
3. Marczyński, Z., Tableting technology of a dry extract from *Solidago virgaurea* L. with the use of silicified microcrystalline cellulose (Prosolv) and other selected auxiliary substances. *Polimers in Medicine* **2009**, 39 (4), 51-60.
4. Gracia-Vásquez, S. L.; González-Barranco, P.; Camacho-Mora, I. A.; González-Santiago, O.; Vázquez-Rodríguez, S. A., Medications that should not be crushed. *Medicina Universitaria* **2017**, 19 (75), 50-63.
5. Han, R.; Yang, Y.; Li, X.; Ouyang, D., Predicting oral disintegrating tablet formulations by neural network techniques. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2018**, 13 (4), 336-342.
6. Niazi, S. K., *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Compressed Solid Products*. 2nd ed.; Informa Healthcare USA, Inc.: 2009; Vol. 1, p 74-75.
7. Borkovcová, R., Vliv rychlosti lisování na parametry testu stresové relaxace. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové: Diplomová práce, 2017; p 83.
8. Thoorens, G.; Krier, F.; Leclercq, B.; Carlin, B.; Evrard, B., Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment—A review. *International Journal of Pharmaceutics* **2014**, 473 (1), 64-72.

9. Český lékopis 2017, 1 - 4.díl. Grada Publishing, a.s.: Praha, 2017.
10. Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Owen, S. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5th ed.; Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association: USA, UK, 2006.
11. Seilerová, L.; Brusová, H.; Kratochvíl, B., Polymorfy a jiné pevné formy farmaceutických pomocných látek. *Chemické listy* **2011**, *105*, 438-444.
12. Doelker, E., *Comparative compaction properties of various Microcrystalline Cellulose types and Generic Products*. 2008; Vol. 19, p 2399-2471.
13. Luukkonen, P.; Schæfer, T.; Hellén, L.; Juppo, A. M.; Yliruusi, J., Rheological characterization of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses using a mixer torque rheometer. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, *188* (2), 181-192.
14. Hofmann, K.; Steffens, K., J; Lammens, R., F., *Comparing Pruv® and Magnesium Stearate for External and Internal Lubrication During Rotary Tableting* [online]. 2008 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <https://www.pharmtech.uni-bonn.de/forschung/Research%20Group%20Prof.%20i.R.%20Steffens/download-5>
15. Ondrejcek, P.; Rehula, M.; Svacinova, P.; Stonis, J.; Rabiskova, M., Vliv nové kluzné látky syloidu na lisování tablet léčivých přípravků. *Chemicke Listy* **2014**, *108* (7), 687-693.
16. Wang, J.; Wen, H.; Desai, D., Lubrication in tablet formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2010**, *75* (1), 1-15.
17. Paul, S.; Sun, C. C., Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2018**, *117*, 118-127.

18. Wissing, S.; Craig, D. Q. M.; Barker, S. A.; Moore, W. D., An investigation into the use of stepwise isothermal high sensitivity DSC as a means of detecting drug-excipient incompatibility. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**, *199* (2), 141-150.
19. Daniel, J. S. P.; Veronez, I. P.; Rodrigues, L. L.; Trevisan, M. G.; Garcia, J. S., Risperidone – Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. *Thermochimica Acta* **2013**, *568*, 148-155.
20. Uchimoto, T.; Iwao, Y.; Takahashi, K.; Tanaka, S.; Agata, Y.; Iwamura, T.; Miyagishima, A.; Itai, S., A comparative study of glycerin fatty acid ester and magnesium stearate on the dissolution of acetaminophen tablets using the analysis of available surface area. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2011**, *78* (3), 492-498.
21. Zuurman, K.; Van der Voort Maarschalk, K.; Bolhuis, G. K., Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *International Journal of Pharmaceutics* **1999**, *179* (1), 107-115.
22. Desai, D. S.; Rubitski, B. A.; Varia, S. A.; Newman, A. W., Physical interactions of magnesium stearate with starch-derived disintegrants and their effects on capsule and tablet dissolution. *International Journal of Pharmaceutics* **1993**, *91* (2), 217-226.
23. Rashid, I.; Daraghme, N.; Al-Remawi, M.; Leharne, S. A.; Chowdhry, B. Z.; Badwan, A., Characterization of the impact of magnesium stearate lubrication on the tableting properties of chitin-Mg silicate as a superdisintegrating binder when compared to Avicel® 200. *Powder Technology* **2010**, *203* (3), 609-619.
24. Javadzadeh, Y.; Adibkia, K.; Bozorgmehr, Z.; Dastmalchi, S., Evaluating retardation and physicochemical properties of co-ground mixture of Na- diclofenac with magnesium stearate. *Powder Technology* **2012**, *218*, 51-56.

25. Bracconi, P.; Andrès, C.; Ndiaye, A., Structural properties of magnesium stearate pseudopolymorphs: effect of temperature. *International Journal of Pharmaceutics* **2003**, 262 (1), 109-124.
26. Leinonen, U. I.; Jalonon, H. U.; Vihervaara, P. A.; Laine, E. S. U., Physical and Lubrication Properties of Magnesium Stearate. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1992**, 81 (12), 1194-1198.
27. Perrault, M.; Bertrand, F.; Chaouki, J., An experimental investigation of the effect of the amount of lubricant on tablet properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2011**, 37 (2), 234-242.
28. Reijnders, L., Biological effects of nanoparticles used as glidants in powders. *Powder Technology* **2007**, 175 (3), 142-145.
29. Jonat, S.; Hasenzahl, S.; Gray, A.; Schmidt, P. C., Mechanism of glidants: Investigation of the effect of different colloidal silicon dioxide types on powder flow by atomic force and scanning electron microscopy. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2004**, 93 (10), 2635-2644.
30. Chang, R.-K.; Leonzio, M.; Hussain, M. A.; Hussain, M. A., Effect of Colloidal Silicon Dioxide on Flowing and Tableting Properties of an Experimental, Crosslinked Polyalkylammonium Polymer. *Pharmaceutical Development and Technology* **1999**, 4 (2), 285-289.
31. van Veen, B.; Bolhuis, G. K.; Wu, Y. S.; Zuurman, K.; Frijlink, H. W., Compaction mechanism and tablet strength of unlubricated and lubricated (silicified) microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2005**, 59 (1), 133-138.
32. Horio, T.; Yasuda, M.; Matsusaka, S., Measurement of flowability of lubricated powders by the vibrating tube method. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2013**, 39 (7), 1063-1069.

33. Kuno, Y.; Kojima, M.; Nakagami, H.; Yonemochi, E.; Terada, K., Effect of the type of lubricant on the characteristics of orally disintegrating tablets manufactured using the phase transition of sugar alcohol. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2008**, *69* (3), 986-992.
34. Muzikova, J.; Holubova, K., Nová směsná suchá pojiva na bázi laktosy v přímém lisování tablet. *Chemické Listy* **2013**, *107* (1), 66-70.
35. RIBUS, I., Material Safety Data Sheet. Date Prepared: 200 South Hanley Road Suite 1108 6-29-2011 St. Louis, MO 63105 USA, 6-29-2011.
36. RIBUS, I., Product specifications. USA, 2011.
37. Karel, H., Vegan and Vegetarian statement. RIBUS, Ed. USA, 2016.
38. *RIBUS* [online]. [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <https://ribus.com/>
39. Svacinova, P.; Rehula, M.; Ondrejcek, P.; Rabiskova, M., Porovnání dvou metod charakterizujících proces lisování tablet. *Chemické Listy* **2014**, *108* (6), 624-629.
40. Rysl, T.; Rehula, M.; Adamek, R.; Klemra, P., Vliv chemické struktury plniva na lisování tablet léčiv. *Chemické Listy* **2011**, *105* (8), 634-639.
41. Leuenberger, H., The compressibility and compactibility of powder systems. *International Journal of Pharmaceutics* **1982**, *12* (1), 41-55.
42. Ahmat, N.; Ugail, H.; Castro, G. G., Method of modelling the compaction behaviour of cylindrical pharmaceutical tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **2011**, *405* (1), 113-121.

43. Ondrejček, P., Studium vlivu typu plniva a typu a koncentrace kluzných látek na parametry rovnice lisování. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové: Disertační práce, 2015; p 305.
44. Trpělková, Ž., Studium procesu lisování pelet z mikrokrystalické celulosy. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové: Diplomová práce, 2016; p 83.
45. Gibson, R. E., *The Progress of Consolidation in a Clay Layer Increasing in Thickness with Time*. 1958; Vol. 8, p 171-183.
46. Hafizpour, H. R.; Simchi, A.; Parvizi, S., Analysis of the compaction behavior of Al-SiC nanocomposites using linear and non-linear compaction equations. *Advanced Powder Technology* **2010**, 21 (3), 273-278.
47. Panelli, R.; Ambrozio Filho, F., A study of a new phenomenological compacting equation. *Powder Technology* **2001**, 114 (1), 255-261.
48. Denny, P. J., Compaction equations: a comparison of the Heckel and Kawakita equations. *Powder Technology* **2002**, 127 (2), 162-172.
49. Hofmanová, M., Měření stresové relaxace směsí mikrokrystalické celulosy a hydrogenfosforečnanu vápenatého určených k přípravě tablet s theofylinem. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové: Diplomová práce, 2015; p 64.
50. Ebba, F.; Piccerelle, P.; Prinderre, P.; Opota, D.; Joachim, J., Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2001**, 52 (2), 211-220.
51. Hájková, J., Hodnocení viskoelastických vlastností dvou typů předbobtnalého škrobu s využitím testu stresové relaxace. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové: Diplomová práce, 2017; p 64.

52. Lee, S.-H.; Messing, G. L.; Green, D. J., Bending Creep Test to Measure the Viscosity of Porous Materials during Sintering. *JACE Journal of the American Ceramic Society* **2003**, 86 (6), 877-882.
53. Khodaii, A.; Mehrara, A., Evaluation of permanent deformation of unmodified and SBS modified asphalt mixtures using dynamic creep test. *Construction and Building Materials* **2009**, 23 (7), 2586-2592.
54. Bonacucina, G.; Cespi, M.; Misici-Falzi, M.; Palmieri, G. F., Mechanical characterization of pharmaceutical solids: A comparison between rheological tests performed under static and dynamic porosity conditions. *EJPB European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2007**, 67 (1), 277-283.
55. Armstrong, N. A.; Haines-Nutt, R. F., Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems. *Powder Technology* **1974**, 9 (5), 287-290.
56. Picker-Freyer, K.; Brink, D., Evaluation of powder and tableting properties of chitosan. *AAPS PharmSciTech* **2006**, 7 (3), 152.
57. Picker, K. M., Time dependence of elastic recovery for characterization of tableting materials. *Pharmaceutical development and technology* **2001**, 6 (1), 61-70.
58. Jirásková, J.; Ondřejček, P.; Wolaschka, T.; Řehula, M.; Rabišková, M., Aplikační možnosti disoluční metody s průtokovou celou. *Chemické listy* **2015**, 109 (1), 34-40.
59. Dvorackova, K.; Bautzova, T.; Rabiskova, M., Disoluční studie v hodnocení perorálních léků s řízeným uvolňováním léčiva. *Chemicke Listy* **2011**, 105 (1), 50-54.
60. Gruberová, L.; Kratochvíl, B., Disoluční přístroje pro simulaci in vivo podmínek. *Chemické listy* **2015**, 109, 908.

61. Řehula, M.; Ondrejček, P.; Svačinová, P., Pracovní postupy pro hodnocení tuhých lékových forem. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Katedra farmaceutické technologie, 2014; p 20.
62. Marcinek, T., Vliv rychlosti lisování na průběh lisovacího procesu. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové: Diplomová práce, 2016; p 69.
63. Marninková, N., Vliv velikosti matrice na průběh lisovacího procesu. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové: Diplomová práce, 2016; p 79.
64. Moon, J. H.; Yoon, W. B., Effect of moisture content and particle size on grinding kinetics and flowability of balloon flower (*Platycodon grandiflorum*). *Food science and biotechnology* **2017**, 27 (3), 641-650.
65. Li, J.; Wu, Y., Lubricants in Pharmaceutical Solid Dosage Forms. *Lubricants* **2014**, 2 (1).
66. Patel, S.; Mohan Kaushal, A.; Bansal, A., *Compression Physics in the Formulation Development of Tablets*. 2006; Vol. 23, p 1-65.
67. Paul, S.; Sun, C. C., Gaining insight into tablet capping tendency from compaction simulation. *International Journal of Pharmaceutics* **2017**, 524 (1-2), 111-120.
68. Coffin-Beach, D. P.; Gary Hollenbeck, R., Determination of the energy of tablet formation during compression of selected pharmaceutical powders. *International Journal of Pharmaceutics* **1983**, 17 (2), 313-324.
69. Kurhajec, S. r.; Franc, A.; Doležel, P.; Sabadková, D., Quality by design approach: antioxidant activity of the tablets containing cornelian cherry fruits in

relation to their composition and physical properties. *Pharmaceutical Development and Technology* **2017**, 22 (7), 881-888.

70. Bolhuis, G. K.; Smallenbroek, A. J.; Lerk, C. F., Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing I: Effect on tablet disintegration. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1981**, 70 (12), 1328-30.

71. Paul, S.; Sun, C. C., Lubrication with magnesium stearate increases tablet brittleness. *Powder Technology* **2017**, 309, 126-132.

72. Dawes, J.; Allenspach, C.; Gamble, J.; Greenwood, R.; Robbins, P.; Tobyn, M., Application of external lubrication during the roller compaction of adhesive pharmaceutical formulations. *Pharmaceutical development and technology* **2012**, 18, 246-256.